WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Klinika Dermatologiczna
ul. Koszykowa 82a
Tel.: 22 502 13 24
02-008 Warszawa
dermatologia@wum.edu.pl

Recenzja

pracy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

lekarza Julity Anny Krahel

pt. **„Rola konwertazy probiałkowej typu 9 oraz białka podobnego do angiopoetyny 8, sortiliny i białek transportujących lipidy jako biomarkerów schorzeń kardiometabolicznych w łuszczycy".**

Łuszczyca jest przewlekłą, zapalną chorobą skóry, uwarunkowaną genetycznie, charakteryzującą się wzmożoną proliferacją naskórka oraz zaburzeniami immunologicznymi, dotyczącą 2-4% populacji. W dobie współczesnej wiedzy łuszczyca jest postrzegana jako schorzenie ogólnoustrojowe powiązane z chorobami układu sercowo-naczyniowego, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, przewlekłymi schorzeniami przewodu pokarmowego, zespołem metabolicznym, a także otyłością. Pacjenci z łuszczycą żyją średnio 5 lat krócej w porównaniu z populacją ogólną, co wynika ze zwiększonego ryzyka zawału mięśnia sercowego oraz *incydentów zakrzepowo-zatorowych. Znacząco wyższe jest współwystępowanie zespołu metabolicznego u chorych z łuszczycą, sięgające od 40% do 65%.* Pacjenci z łuszczycą mają ponad dwukrotnie zwiększone ryzyko otyłości. U podłoża tych zjawisk, rozważa się wspólne podłoże genetyczne oraz przewlekły stan zapalny i wzmożoną produkcję cytokin prozapalnych, które są podłożem tzw. marszu łuszczycowego, co prowadzi do insulinooporności i rozwoju miażdżycy, a w konsekwencji do chorób sercowo-naczyniowych. Uzasadnione jest więc poszukiwanie wspólnych szlaków

patogenetycznych prowadzących do rozwoju łuszczycy i innych chorób zapalnych oraz biomarkerów zapalenia, pomocnych w identyfikacji wczesnych zaburzeń metabolicznych, co może przyczynić się do zredukowania czynników ryzyka zgonu poprzez optymalizację zaleceń terapeutycznych, ale również poprzez promocję zdrowego trybu życia i leczenie schorzeń towarzyszących.

Podjęcie przez Doktorantkę badań ocenianych w pracy doktorskiej, dotyczących współchorobowości w łuszczycy i poszukiwania nowych czynników prognostycznych chorób metabolicznych, uważam za bardzo ważne z punktu widzenia postępu wiedzy dotyczącej patogenezy łuszczycy. Badania nad nowych czynnikami prognostycznymi zarówno łuszczycy jak i towarzyszących jej chorób metabolicznych są potrzebne w holistycznym podejściu do leczenia pacjentów z łuszczycą i niezbędne we współczesnej dermatologii klinicznej.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Julity Anny Krahel stanowi jednolity tematycznie cykl dwóch prac pełnotekstowych: jednej oryginalnej i jednej poglądowej, opublikowanych w indeksowanych czasopismach. Doktorantka jest pierwszym autorem wszystkich publikacji.

Ocenie podlegają następujące prace:

1. Praca oryginalna:

   Julita Anna Krahel, Anna Baran, Tomasz Wojciech Kamiński, Magdalena Maciaszek, Iwona Flisiak: *Methotrexate Decreases the Level of PCSK9-A Novel Indicator of the Risk of Proatherogenic Lipid Profile in Psoriasis. The Preliminary Data.* Journal of Clinical Medicine 2020, 9(4):910. doi: http://dx.doi.org/10.3390/jcm9040910 MNiSW 140, IF: 3.303

2. Praca poglądowa :

   Julita Anna Krahel, Anna Baran, Tomasz Wojciech Kamiński, Iwona Flisiak: *Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9, Angiopoietin-Like Protein 8, Sortilin, and Cholesteryl Ester Transfer Protein-Friends of Foes for Psoriatic Patients at the Risk of Developing Cardiometabolic Syndrome?* International Journal of Melecular Sciences 2020, 21 (10): E3682. doi: 10.3390/ijms21103682 MNiSW 140, IF: 4.556

Wartość naukowa tych prac została już potwierdzona pozytywnymi ocenami recenzentów odpowiednich czasopism.

Sumaryczny wskaźnik oddziaływania (ang. Impact Factor) publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej wynosi 7,859 a punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego 288 punktów.
Rozprawa doktorska składa się z następujących rozdziałów: wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską, zestawienie publikacji doktorantki, wstęp, omówienie prac składających się na rozprawę doktorską, kopie opublikowanych prac, streszczenie w języku polskim, streszczenie w języku angielskim, spis piśmiennictwa (41 pozycji) i oświadczenia współautorów. Obejmuje łączenie 69 stron wydruku .
We wstępie rozprawy doktorskiej opisane zostały zagadnienia dotyczące zaburzeń immunologicznych występujących w łuszczycy, związku łuszczycy z chorobami kardiometabolicznymi oraz współczesnej wiedzy na temat konwertazy probiałkowej typu 9 o aktywności subtylizyny/keksyny (PCSK9), białka podobnego do angiotensyny (ANGPTL8), sortiliny i białka przenoszącego estry cholesterolu (CETP), rozważanych w aspekcie łuszczycy i towarzyszącym jej zaburzeniom metabolicznym.
We wstępie stwierdzono jedynie drobne błędy edytorskie (strona 10, wiersz 20 – „niebędne" zamiast „niezbędne"), podobnie w dalszych częściach rozprawy (strona 17, wiersz 15- „cholesterou" zamiast „cholesterolu"). Jednakże te drobne błędy edytorskie nie umniejszają wartości pracy.

Cele pierwszej pracy (nr 1.) w cyklu stanowiącym podstawę do ubiegania się przez lek. Julitę Annę Krahel o stopień doktora nauk medycznych to:

1. ocena znaczenia konwertazy probiałkowej typu 9 o aktywności subtylizyny/keksyny jako parametru pomagającego w ocenie ryzyka rozwoju zespołu kardiometabolicznego u pacjentów z łuszczycą
2. ustalenie zależności pomiędzy badanym białkiem a aktywnością łuszczycy, wykładnikami stanu zapalnego i zaburzeń kardiometabolicznych
3. analiza wpływu terapii systemowej metotreksatem i acytretyną na stężenia białka i możliwość wykorzystania oceny jego stężenia w monitorowaniu efektywności leczenia i ryzyka rozwoju kardiometabolicznych powikłań ogólnoustrojowych.

Doktorantka do badania włączyła 35 pacjentów (13 kobiet i 22 mężczyzn) z rozpoznaną łuszczycą plackowatą w czasie zaostrzenia choroby. Grupę kontrolną stanowiło 18 zdrowych osób, dobranych pod względem płci i wieku. Ocenę stężenia konwertazy probiałkowej typu 9 o aktywności subtylizyny/keksyny oparto o komercyjnie dostępny test ELISA.

Przeprowadzona przez doktorantkę analiza wyników wykazała, że stężenie konwertazy probiałkowej typu 9 o aktywności subtylizyny/keksyny jest znamiennie podwyższone u pacjentów z łuszczycą. Wykazała, że terapia metotreksatem powoduje znamienny spadek stężenia konwertazy probiałkowej typu 9 o aktywności subtylizyny/keksyny u pacjentów z łuszczycą, a terapia acytretyną przynosi efekt odwrotny.

Na tej podstawie autorka wyciągnęła wnioski, że PCSK9 może stanowić nowy biomarker łuszczycy, a oznaczanie stężenia tego białka może być pomocne w wyborze metody leczenia (metotreksat jako lek pierwszego rzutu u pacjentów z podwyższonym stężeniem PCSK9). Obserwacja ta ma szansę w przyszłości mieć istotne znaczenie kliniczne.

Druga praca w cyklu (nr 2) to praca poglądowa, w której Doktorantka dokonuje podsumowania aktualnej wiedzy na temat znaczenia wybranych białek w chorobach kardiometabolicznych w powiązaniu z łuszczycą. Omówione zostały dane na temat konwertazy probiałkowej typu 9 o aktywności subtylizyny/keksyny (PCSK9), białka podobnego do angiopoetyny 8 (ANGPTL8), sortiliny oraz białka przenoszącego estry cholesterolu (CETP). Doktorantka podkreśla, że omawiane molekuły mogą stanowić nowe markery zaburzeń metabolicznych u chorych na łuszczycę, a także być bezpośrednio powiązane w etiopatogenezę choroby. Lekarz Julita Anna Krahel dodatkowo omówiła wspólne szlaki molekularne łączące łuszczycę z wybranymi białkami. Autorka podkreśliła, że ich szersze oznaczanie mogłoby przyczynić się do wcześniejszego wykrywania zaburzeń metabolicznych, a tym samym do wdrażania działań profilaktycznych i leczenia, przyczyniając się do ograniczenia powikłań sercowo-naczyniowych. Praca poglądowa podsumowała aktualny stan wiedzy na temat opisanych białek oraz była podstawą do dalszych badań własnych Doktorantki.

W rozprawie doktorskiej zostały omówione wyniki pozostałych trzech białek, które oczekują na publikacje. Na podstawie uzyskanych wyników przedstawionych w rozprawie doktorskiej, autorka wyciągnęła wnioski, że systemowe leczenie acytretyną powoduje znamienny wzrost stężenia ANGPTL8, co może świadczyć o protekcyjnej roli tego białka w łuszczycy, a także zmniejszać ryzyko rozwoju dyslipidemii aterogennej u pacjentów z łuszczycą. Z kolei zwiększone stężenie CETP może być markerem nasilenia dyslipidemii aterogennej w łuszczycy oraz zaburzeń funkcji wątroby w trakcie leczenia ogólnego łuszczycy, natomiast sortilina może być nowym wskaźnikiem metabolicznie indukowanego stanu zapalnego w łuszczycy.

Prace wchodzące w skład rozprawy doktorskiej lek. Julity Anny Krahel są właściwie udokumentowane i zilustrowane.

Stwierdzam, że omówiona powyżej praca oryginalna stanowi nowatorski aspekt dysertacji doktorskiej. Opis metodologii i użyte narzędzia statystyczne są właściwe, a wyniki przedstawiono 1 przeanalizowano prawidłowo. W pracy poglądowej nowatorski aspekt stanowią wnioski wysunięte przed Doktorantkę po analizie literatury.

Na podstawie uzyskanych wyników lek. Julita Anna Krahel wyciągnęła następujące wnioski, które są zgodne z celami pracy:

1. PCSK9 może stanowić nowy biomarker łuszczycy, jednak nie jej nasilenia ani stanu zapalnego.

2. Oznaczanie stężenia PCSK9 może być pomocne w wyborze metody leczenia u pacjentów z łuszczycą – metotreksat jako lek pierwszego rzutu u pacjentów z podwyższonym stężeniem PCSK9.

3. PCSK9 może służyć jako wskaźnik ryzyka schorzeń kardiometabolicznych w łuszczycy.

4. Systemowe leczenie acytretyną powoduje znamienny wzrost stężenia ANGPTL8, co może świadczyć o protekcyjnej roli tego białka w łuszczycy.

5. Wysokie stężenie ANGPTL8 może zmniejszać ryzyko rozwoju dyslipidemii aterogennej u pacjentów z łuszczycą.

6. Zwiększone stężenie CETP może być markerem nasilenia dyslipidemii aterogennej w łuszczycy oraz zaburzeń funkcji wątroby w trakcie leczenia ogólnego łuszczycy.

7. Sortilina może być nowym wskaźnikiem metabolicznie indukowanego stanu zapalnego w łuszczycy.

PODSUMOWANIE

Stwierdzam, że przedstawione do oceny jako praca doktorska i powyżej omówione publikacje są jednorodne tematycznie oraz stanowią spójny cykl mogący być podstawą dysertacji doktorskiej.

Udział doktorantki w powstawaniu prac był znaczący, co podkreśla fakt bycia przez nią pierwszym autorem wszystkich publikacji.

O prawidłowości metodyki oraz wysokiej jakości uzyskanych wyników świadczy fakt akceptacji do publikacji w renomowanych w środowisku lekarskim czasopismach.

Oceniam rozprawę doktorską lek. JulityAnny Krahel wzorowo z uwagi na ważność podjętego tematu i pogłębienie wiedzy o współchorobowości w łuszczycy, ale również na znaczenie praktyczne uzyskanych wyników. Realizacja założonych celów badawczych, poprawnie dobrane i zastosowane metody badawcze, a także swobodne poruszanie się w zakresie tematyki realizowanego zagadnienia, wskazują, że doktorantka jest osobą umiejącą zaplanować i prawidłowo przeprowadzić badanie naukowe, prawidłowo wyciągnąć wnioski i krytycznie omówić uzyskane wyniki. Na uwagę zasługuje opublikowanie własnych wyników badań oraz pracy poglądowej w wiodących, wysokopunktowanych periodykach naukowych, co dodatkowo podkreśla nowatorstwo, znaczenie oraz wymierny aspekt praktyczny uzyskanych wyników.

Rozprawa doktorska lekarz Julity Anny Krahel pt. „ Rola konwertazy probiałkowej typu 9 oraz białka podobnego do angiopoetyny 8, sortiliny i białek transportujących lipidy jako biomarkerów schorzeń kardiometabolicznych w łuszczycy" pod kierunkiem promotora dr hab. n. med. Anny Baran spełnia warunki określonym w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach o tytule w zakresie sztuki z dnia 14.03.2003 z późniejszymi zmianami (Dz. U. nr. 65, poz. 595 z późn. zm.), jak również Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 30.01.2018 w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzenia czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora.

W związku z powyższym przekładam Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie lek. Julity Anny Krahel do dalszych etapów przewodu doktorskiego.
Mając na uwadze wagę podjętego tematu i jego implikacje kliniczne oraz sumaryczny IF=7.859 prac wchodzących w skład dysertacji, której wyniki będą dodatkowo zwiększone o kolejne publikacje, zwracam się z prośbą o wyróżnienie niniejszej rozprawy doktorskiej.

Warszawa, 15.11.2020

dr hab. n. med. Adriana Rakowska
adriana.rakowska@gmail.com

5454491
dr hab. n. med.
Adriana Rakowska
specjalista
dermatolog-wenerolog