

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Lekarz Justyny Michalak

p.t. „Ocena częstości występowania przeciwciał skierowanych przeciw transporterowi cynkowemu ZnT8 u dzieci z autoimmunizacyjnymi chorobami tarczycy”

Rozwój immunologii sprawił, że wiele chorób o nieznanym wcześniej etiologii zidentyfikowano jako choroby z autoagresji. Autoimmunizacyjne choroby tarczycy (AITD) są wśród nich najczęściej rozpoznawane, a na drugim miejscu znajduje się cukrzyca typu 1. Obie choroby są narządowo swoiste, ale u części pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1 stwierdza się współistniejącą AITD.

Pierwotna dysfunkcja immunologiczna leżąca u podłoża chorób autoimmunizacyjnych sprawia, że wiele narządów może być uwikłanych w ten proces, tworząc zespoły wielogruzołowe / wielonarządowe (APS). Przyczyny rozwoju APS u pacjentów, którzy nie mają defektu genu *AIRE* czy *FOXP3* są złożone. Poszukuje się wspólnych elementów, które pozwoliłyby połączyć patogenezę autoimmunizacyjnych chorób swoistych narządowo. ZnT8 został uznany za antygen o istotnej roli w patogenezie cukrzycy, ale w świetle ostatnich badań nie jest on specyficzny tylko dla wysp trzustkowych.

Dlatego ocena występowania przeciwciał anty ZnT8 u dzieci z autoimmunizacyjnymi chorobami tarczycy jest bardzo istotna z punktu widzenia potencjalnego wykorzystania tej wiedzy w diagnostyce i przewidywaniu przebiegu choroby. Te aspekty analizowała lek. Justyna Michalak w swojej pracy.

Informacje o recenzowanej Rozprawie Doktorskiej

Rozprawa Lek. Justyny Michalak jest klasyczną monografią. Ma ona 174 strony. Zawiera 49 tabel i 28 rycin. Na początku monografii autorka umieściła wykaz stosowanych skrótów, następnie spis treści. Kolejną częścią jest wstęp, który przedstawia charakterystykę chorób autoimmunizacyjnych, w tym szczegółowo autoimmunizacyjne choroby tarczycy oraz cukrzycę typu 1 i typowe dla tych chorób przeciwciała. Lek. Justyna Michalak bardzo dokładnie opisała znaczenie cynku i jego transportera ZnT8 w patogenezie chorób autoimmunizacyjnych. Po wstępie autorka przedstawiła założenia i cele pracy, następnie opis grupy badanej, opis metod, wyniki, dyskusję i wnioski. Monografię kończy wykaz piśmiennictwa



Signed by /
Podpisano przez:

Anna Małgorzata
Kucharska

Date / Data:
2023-09-08 17:38

(liczący 313 pozycji) i streszczenia w języku polskim i angielskim, po których umieszczono spis tabel i rycin. Monografia jest skonstruowana bardzo przejrzysto, logicznie, ma zrównoważony udział poszczególnych części.

Omówienie szczegółowe.

Ocena wstępu.

Dysertacja lekarz Justyny Michalak przedstawia usystematyzowaną wiedzę na temat autoimmunizacyjnych chorób tarczycy u dzieci, począwszy od momentu, kiedy zidentyfikowano je jako choroby związane z autoagresją. Przedstawiła w niej najnowsze koncepcje i poglądy na patogenezę AITD, bardzo dokładnie scharakteryzowała postaci kliniczne AITD. Autorka korzystała przy tym z najnowszych publikacji. Do tej części pracy mam dwie uwagi:

1. Według aktualnych zaleceń przy określeniu choroby Hashimoto powinno się obecnie używać nazwy „limfocytowe”, a nie „limfocytarne” zapalenie tarczycy
2. Na str. 7 wstępu autorka pisze, że autoprzeciwciała u chorych mogą aktywować TSH w ch, Gravesa- Basedowa - raczej chodzi o aktywację receptora TSH.

Lekarz Justyna Michalak w rozdziale dotyczącym cukrzycy typu 1 opisała rodzaje swoistych przeciwciał i ich znaczenie. Bardzo dokładnie przedstawiła w rolę cynku i transporterów cynku w rozwoju autoimmunizacji. Autorka wnikliwie opisała budowę i czynność transporterów cynku, w tym ZnT8, który jest ważnym autoantygenem w patogenezie cukrzycy, a wykazuje ekspresję nie tylko na terenie wysp trzustkowych, ale także w innych tkankach. Lekarz Justyna Michalak włączyła do wstępu dysertacji także opis autoimmunizacyjnych zespołów wielogruzołowych.

Lekarz Justyna Michalak przyjęła następujące **cele pracy**:

1. *Ocena częstości występowania przeciwciał przeciw transporterowi cynkowemu ZnT8 u dzieci z chorobą Gravesa- Basedowa i chorobą Hashimoto*
2. *Analiza rozpowszechnienia przeciwciał anti-ZnT8 u dzieci z nowo rozpoznaną AITD i w trakcie leczenia.*
3. *Porównanie częstości występowania przeciwciał anti-ZnT8 w grupach dzieci z AITD bez towarzyszącej Ctl1, AITD współwystępującej z Ctl1 i w grupie kontrolnej.*
4. *Analiza występowania przeciwciał charakterystycznych dla cukrzycy typu 1 w*

surowicy dzieci z badanych grup.

5. Ocena współwystępowania chorób autoimmunizacyjnych w badanych grupach

Uwagi do części „Pacjenci i metody”

Justyna Michalak opisuje kryteria doboru grupy badanej. Należy podkreślić, że badaniem objęto imponującą liczbę pacjentów, biorąc pod uwagę jeden ośrodek badawczy. Porównywała trzy główne grupy pacjentów: dzieci z AITD, dzieci z cukrzycą oraz dzieci z grupy kontrolnej bez chorób autoimmunizacyjnych. Drugą grupę dodatkowo podzieliła na dwie podgrupy zależnie od współwystępowania AITD.

Wydaje się uzasadnione, aby w tabeli 1 umieścić dane o liczebności tych dwóch podgrup grupy II.

Autorka podała kryteria według których rozpoznawano zapalenie tarczycy typu Hashimoto, chorobę Gravesa- Basedowa i cukrzycę typu 1. Przy definicji choroby Gravesa- Basedowa w opisie kryteriów włączenia do badania należy dodać, że jednym z elementów rozpoznania jest tyreotoksykoza, co umknęło w tym fragmencie pracy, a jest opisane we wstępie.

Metody laboratoryjne zostały bardzo dokładnie opisane, w tym metoda oznaczeń przeciwciał anti-ZnT8, które były głównym motywem pracy.

Metody zastosowane do analizy statystycznej były właściwie dobrane.

Z uwag: Wiek grupy badanej jest opisany średnią i medianą, czy spełniał kryteria rozkładu normalnego? Jeżeli nie, to wystarczy mediana i zakres.

Uwagi do opisu wyników pracy

Lekarz Justyna Michalak rozpoczyna tę część pracy od bardzo dokładnej analizy badanych grup co do płci, czasu trwania choroby (cukrzycy i AITD), postaci AITD.

Następnie analizuje występowanie przeciwciał anti-ZnT8, anti- GAD, anti-IA2 i anti-IAA. Wyniki wyraźnie wskazują, że przeciwciała te mają podobną dystrybucję w badanych grupach, a mianowicie: największy procent pacjentów z przeciwciałami anti-ZnT8, anti- GAD, anti-IA2 i anti-IAA występuje w grupie z cukrzycą i AITD i samą cukrzycą, zaś u pacjentów, którzy mieli tylko AITD stwierdzono zwiększoną częstość występowania przeciwciał anti-ZnT8, ale wartość ta nie osiągała istotności statystycznej w porównaniu z grupą kontrolną. Taką istotność osiągały jedynie wyniki w grupie z cukrzycą typu 1. Bardzo podobny wynik uzyskała autorka w zakresie przeciwciał , anti- GAD, anti-IA2 i anti-IAA. Ciekawą ob-

serwacją jest fakt, że u nikogo pacjentów z chorobą Gravesa- Basedowa nie występowały przeciwciała anti-IA2, czy można na tej podstawie wysnuć jakieś przypuszczenia co do ryzyka ujawnienia cukrzycy w tej grupie?

Bardzo ciekawą obserwacją lekarz Justyny Michalak jest fakt, że badane przeciwciała anti-ZnT8, anti- GAD, anti-IA2 i anti-IAA występowały tylko u dzieci płci żeńskiej, a nie stwierdzono ich u chłopców z AITD. Interesujące jest także, że u części dzieci z nowym rozpoznaniem AITD były obecne przeciwciała charakterystyczne dla cukrzycy typu 1. Autorka nie stwierdziła natomiast zależności występowania badanych przeciwciał od wieku pacjentów ani czasu, który upłynął od rozpoznania choroby. Nie znaleziono także istotnych różnic w występowaniu anti-ZnT8, anti-GAD, anti-IA2 i anti-IAA w podgrupach dzieci z samą cukrzycą typu 1 i cukrzycą typu 1 współwystępującą z AITD.

Lekarz Justyna Michalak analizowała także współwystępowanie innych chorób autoimmunizacyjnych poza najczęściej występującą cukrzycą typu 1 u pacjentów z AITD. Na drugim miejscu co do częstości była celiakia, następnie bielactwo, ch. Addisona, łuszczyca i łysienie plackowate. Ciekawą obserwacją jest, że miastenia i małopłytkowość samoistna występowały tylko u pacjentów z chorobą Gravesa- Basedowa, a nie u pacjentów z chorobą Hashimoto.

Dyskusja jest największym atutem pracy. Jest dobrze przeprowadzona, z właściwym doborem piśmiennictwa i zawiera szeroki wachlarz prac z uwzględnieniem najnowszych publikacji. Zarówno dobór piśmiennictwa, jak i swoboda dyskusji z wynikami innych autorów świadczy o rozległej wiedzy lekarz Justyny Michalak na temat AITD i cukrzycy typu 1. Autorka podzieliła dyskusję na podrozdziały, analizując poszczególne aspekty uzyskanych wyników.

Piśmiennictwo powinno być przedstawione według jednolitych zasad,. W obecnej formie około 30% przedstawionych prac podano nazwisko pierwszego autora, a w pozostałych wymieniono wszystkich autorów.

Autorka sformułowała następujące wnioski:

- 1. U dzieci z autoimmunizacyjnymi chorobami tarczycy obserwuje się tendencję do częstszego występowania przeciwciał przeciw transporterowi cynkowemu ZnT8 w porównaniu do populacji osób zdrowych. Predysponuje do tego zarówno choroba Hashimoto, jak i choroba Gravesa-Basedowa.*
- 2. Obecność przeciwciał anti-ZnT8 u osób z nowym rozpoznaniem autoimmunizacyjnej choroby tarczycy może świadczyć o wczesnej autoimmunizacji*
- 3. Pacjenci z autoimmunizacyjną chorobą tarczycy i współistniejącą cukrzycą typu 1*

wykazuje większą częstość występowania przeciwciał anty-ZnT8 w porównaniu do osób z autoimmunizacyjną chorobą tarczycy bez cukrzycy typu 1 oraz populacji zdrowej

- 4. Częstość występowania przeciwciał anty-ZnT8 u dzieci z cukrzycą typu 1 nie jest zależna od współistnienia autoimmunizacyjnej choroby tarczycy*
- 5. Obecność przeciwciał anty-ZnT8, anty-GAD, anty-IA2, anty-IAA u dzieci z autoimmunizacyjnymi chorobami tarczycy może wskazywać na potencjalny związek autoimmunizacji związanej z tarczycą z autoimmunizacją dotyczącą wysp trzustkowych*
- 6. U dzieci z autoimmunizacyjnymi chorobami tarczycy należy rozważyć wykonywanie badań przesiewowych obejmujących screening serologiczny w kierunku cukrzycy typu 1*
- 7. Autoimmunizacyjne choroby tarczycy zwiększają ryzyko rozwoju innych chorób autoimmunizacyjnych, najczęściej cukrzycy typu 1*
- 8. Choroba Hashimoto w większym stopniu niż choroba Gravesa-Basedowa predysponuje do rozwoju dodatkowej choroby autoimmunizacyjnej*

Uwagi do wniosków:

Wniosek 1 oraz 5 nie są uzasadnione, bo autorka w wynikach podaje, że różnice z grupą kontrolną nie miała istotności statystycznej, a p nie osiągało wartości, które uprawniałyby do stwierdzenia tendencji.

Wniosek 2 jest niezrozumiały, co autorka rozumie przez wczesną autoimmunizację? W wynikach opisała, że nie stwierdzono związku z wiekiem dzieci, więc wniosek powinien być sformułowany bardziej precyzyjnie.

Wnioski 3 i 4 powinny być połączone w jeden, bo pozostają ze sobą w ścisłym związku.

Wniosek 6 i 7 również proponuję sformułować jako jeden, w którym będzie informacja, że AITD zwiększają ryzyko innych chorób autoimmunizacyjnych, z których najczęstszą jest cukrzyca typu 1, wobec tego u pacjentów z AITD należy rozważyć przesiewowe badanie w kierunku cukrzycy typu 1. Należałoby jednak zaproponować jaki parametr byłby używany jako przesiewowy.

Uwagi edytorskie i błędy językowe.

Praca jest napisana poprawnym, profesjonalnym językiem, bardzo starannie. Występują w niej tylko pojedyncze błędy literowe.

Główne osiągnięcia pracy.

Dysertacja lek. Justyny Michalak jest bardzo rzetelnym opracowaniem, które systematyzuje wiedzę na temat chorób autoimmunizacyjnych i przedstawia dwie najczęściej występujące i współwystępujące choroby autoimmunizacyjne: AITD i cukrzycę typu 1. Autorka poszukiwała wspólnego autoantygeny, który pozwoliłby typować pacjentów z wysokim ryzykiem APS i przewidywać ryzyko wciągnięcia innych narządów w proces autoimmunizacji. Wydaje się jednak, że przeciwciała anti-ZnT8 nie mogą pełnić takiej roli, bo ich występowanie ujawniło się w sposób istotny statystycznie tylko u pacjentów z cukrzycą typu 1 niezależnie od współistniejącej AITD. Jest to także cenne doświadczenie, oparte na analizie dużej grupy pacjentów, co zasługuje na uznanie i przede wszystkim zwiększa siłę wyników uzyskanych przez autorkę.

Układ monografii jest uporządkowany i czytelny, co świadczy o umiejętności syntetycznego przedstawienia tematu przez lek. Justynę Michalak.

Wniosek końcowy

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Justyny Michalak

p.t. Ocena częstości występowania przeciwciał skierowanych przeciw transporterowi cynkowemu ZnT8 u dzieci z autoimmunizacyjnymi chorobami tarczycy”

spełnia wszystkie kryteria określone art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595) z późn. zmianami (Dz.U. z 2017r poz 1789 oraz art.179 ust. z dnia 3.lipca 2018r oraz poz.1669). Wobec powyższego, zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Justyny Michalak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Anna M. Kucharska

Klinika Pediatrii i Endokrynologii,

Warszawski Uniwersytet Medyczny