

Prof nadzw. dr hab. n. med. Krystian Jażdżewski
Kierownik Pracowni Medycyny Genomowej
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa, dnia 02 czerwca 2014

Ocena całokształtu dorobku naukowego i rozprawy habilitacyjnej

dr n. med. Anny Popławskiej - Kita

pt. „Nowe aspekty genetyczne i autoimmunologiczne limfocytarnego zapalenia tarczycy
typu Hashimoto“

Niniejsza ocena całokształtu dorobku naukowego i rozprawy habilitacyjnej dr n. med. Anny Popławskiej-Kita jest związana z Jej staraniami o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych.

Rozprawę otrzymałem w formie monografii pt. „Nowe aspekty genetyczne i autoimmunologiczne limfocytarnego zapalenia tarczycy typu Hashimoto“ wydanej w roku 2013 w Białymstoku (ISSB 978-83-937785-0-8). Ponadto otrzymałem dokumenty dotyczące Habilitantki, w tym autoreferat, wykaz opublikowanych osiągnięć naukowych, oraz analizę bibliometryczną publikacji naukowych oraz spięte razem, czarno-białe kopie publikacji opublikowanych przez Habilitantkę. Wszystkie dokumenty zostały przygotowane wyjątkowo starannie i elegancko.

Doktor Anna Popławska-Kita ukończyła studia medyczne na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Białymstoku w roku 1991. Po odbyciu stażu lekarskiego, w roku 1992 rozpoczęła pracę w Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Białymstoku (obecnie Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku), gdzie jest zatrudniona do dnia dzisiejszego (obecnie na etacie adiunkta-

nauczyciela akademickiego). Habilitantka jest aktywnym lekarzem; posiada specjalizację z chorób wewnętrznych oraz endokrynologii; praktykuje w Szpitalu Uniwersyteckim w Białymstoku, gdzie od roku 2000 jest kierownikiem Pracowni Diagnostyki Chorób Tarczycy Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych.

W roku 1996 dr Popławska-Kita doktoryzowała się w zakresie nauk medycznych na podstawie rozprawy pt. "Ocena skuteczności leczenia wola prostego – próba stworzenia modelu terapeutycznego". Promotorem pracy była Pani Prof. dr hab. Ida Kinalska.

Habilitantka nie brała udziału w szkoleniach zagranicznych, nie znalazłem również informacji na temat kursów krajowych i członkostwa w towarzystwach naukowych.

Dr Anna Popławska-Kita aktywnie uczestniczy w kształceniu młodzieży – prowadzi zajęcia dydaktyczne ze studentami medycyny, ale również stomatologii, dietetyki i pielęgniarstwa. Była promotorem trzech prac magisterskich oraz trzech prac licencjackich. Równocześnie prowadzi wykłady w ramach kursów kształcenia ustawicznego dla lekarzy specjalizujących się w zakresie diabetologii i endokrynologii. Na zaproszenie Stowarzyszenia Diabetyków prowadziła edukację pacjentów. Dla lekarzy napisała (wraz z innymi autorami) dwa rozdziały dotyczące zespołu metabolicznego: jeden w monografii „Patofizjologia i następstwa kliniczne insulinooporności” pod redakcją Prof. Idy Kinalskiej, drugi w monografii „Problemy kardiologiczne w cukrzycy” pod redakcją Prof. Idy Kinalskiej i Prof. Danuty Pupek-Musialik.

Habilitantka jest członkiem redakcji kwartalnika *Advanced Medical Science: An International Journal (AMS)*.

Habilitantka nie uzyskała zewnętrznego finansowania swoich projektów badawczych (granty KBN/MNiSW, FNP, UE etc.), niemniej kierowała pracami finansowanymi ze środków statutowych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Była

współbadaczem wielośrodkowego badania ORIGIN, którego wyniki opublikowano w roku 2012 w *New England Journal of Medicine*. Za swoje badania dr Popławska-Kita wielokrotnie była nagradzana (wraz z zespołem) przez Rektora macierzystej uczelni.

Dorobek publikacyjny dr Popławskiej-Kita w dużej mierze dotyczy konsekwencji zaburzeń funkcji gruczołu tarczowego. Celem pierwszych badań było porównanie skuteczności leczenia wola prostego jodkiem potasu lub tyroksyną w monoterapii, tudzież w terapii łączonej. Wyniki zostały przedstawione w rozprawie doktorskiej Habilitantki oraz później w artykule (Popławska *et al.* *Endokrynologia Polska*, 2001), w którym Habilitantka zaproponowała optymalny - Jej zdaniem - algorytm postępowania terapeutycznego z pacjentami z powiększoną tarczycą.

W kolejnych publikacjach (Popławska-Kita *et al.* *Int J Endocrinol*, 2013 oraz Popławska-Kita *et al.* *Adv Med Sci*, 2013) Habilitantka przedstawiła dowody na zaburzoną w nadczynności tarczycy funkcję śródbłonka naczyniowego prowadzącą do zmniejszonej aktywności fibrynolitycznej, nadkrzepliwości oraz zwiększonego stężenia prozapalnych interleukin 6, 12 i 18. Co ciekawe, obserwowane zjawiska dotyczyły zarówno jawnej jak i subklinicznej nadczynności tarczycy.

Równocześnie z własnymi pracami nad zaburzeniami funkcji tarczycy, Habilitantka uczestniczyła w projektach zmierzających do identyfikacji czynników ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 1 u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z tą chorobą. Wnioski płynące z analizy glikemii na czczo, poziomu autoprzeciwciał oraz wydzielania insuliny u członków rodzin pacjentów z cukrzycą typu 1 przedstawiono w serii artykułów polsko- i anglojęzycznych (Siewko *et al.* *Przegląd Kardiodiabetologiczny*, 2007 i 2012; *Endokrynologia Polska*, 2009; *J Diabetes Complications* 2013).

Własne badania Habilitantki odnośnie cukrzycy dotyczyły znaczenia glikozaminoglikanów w diagnostyce nefropatii cukrzycowej. W swojej pracy (Popławska *et al.* *Diabetes Metab Res Rev*, 2008) autorka czyni ciekawe obserwacje odnośnie

możliwości wykorzystania glikozaminoglikanów jako wczesnego markera cukrzycowej choroby nerek. Wcześniejsze prace (Szelachowska *et al.* Curr Med Res Opin, 1997; Popławska *et al.* Diabetes Res Clin Pract, 1997) były również ciekawą próbą oceny terapeutycznych wartości glikozaminoglikanów w zmniejszaniu białkomoczu u chorych na cukrzycę typu 1.

Kolejnym problemem analizowanym przez Habilitantkę było zapalenie przyzębia towarzyszące cukrzycy. Dr Popławska-Kita oceniała częstość występowania zapalenia przyzębia oraz czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia schorzenia u cukrzyków. Wyniki swoich obserwacji przedstawiła w serii artykułów polsko- i anglojęzycznych (Popławska-Kita *et al.* Progress in Health Sciences, 2013; Adv Med Sci 2014; Król *et al.* Polish Journal of Environmental Studies, 2008).

Różnorodność powyższych tematów badawczych świadczy o szerokim zainteresowaniu naukowym dr Popławskiej-Kita.

Przedstawiona jako rozprawa habilitacyjna monografia pt. „Nowe aspekty genetyczne i autoimmunologiczne limfocytarnego zapalenia tarczycy typu Hashimoto” rozpoczyna się od 22-stronicowego wprowadzenia, w którym Habilitantka precyzyjnie, rzeczowo i z dużym znawstwem przedmiotu przedstawia główne zagadnienia epidemiologiczne oraz etiopatogenetyczne choroby Hashimoto. Następnie przedstawione są cele pracy, wśród których Habilitantka wymienia 1) ocenę stężenia licznych cytokin związanych z nadzorem immunologicznym lub apoptozą (TGFβ1, TNF-α, TRAIL, FAS-L, CXCL9, CXCL10, CXCL11) w surowicy krwi pacjentów z chorobą Hashimoto, 2) ocenę stężenia immunoglobuliny 4 w surowicy krwi pacjentów z chorobą Hashimoto, 3) ocenę korelacji ww. cytokin i immunoglobuliny 4 ze stanem klinicznym pacjentów, w szczególności z obrazem ultrasonograficznym gruczołu tarczowego oraz z poziomem krążących przeciwciał przeciwtarczycowych, 4) ocenę zaburzeń ekspresji genów *NIS*, *TG*, *TNF* i *IL1B* w gruczole tarczowym u pacjentów z chorobą Hashimoto w stanie eutyreozy.

Kolejne części rozprawy to „Materiał i Metodyka badań” (12 stron), „Wyniki” (20 stron) i „Dyskusja” (19 stron) i „Wnioski” (3 strony). Habilitantka cytuje w pracy 263 pozycje literaturowe. Całość jest doskonale napisana i nie budzi zastrzeżeń.

Przedstawiona przez dr Annę Popławską-Kita rozprawa habilitacyjna realizuje zamierzenia badawcze, których dalekim celem jest zrozumienie mechanizmów autoimmunologicznego limfocytarnego zapalenia tarczycy typu Hashimoto. Do badań włączono 53 pacjentów z rozpoznaniem choroby oraz 28 osób bez chorób autoimmunologicznych tarczycy, które stanowiły grupę kontrolną. U wszystkich osób wykonano badanie ultrasonograficzne tarczycy, analizę masy ciała, analizy biochemiczne (m.in. oznaczenie przeciwciał przeciwko TPO, TSHR, oznaczenie stężenia IgG4, TSH). Ponadto, u wszystkich osób, które wyraziły zgodę na badanie, wykonano biopsję cienkoigłową tarczycy. Z otrzymanego materiału tkankowego wyizolowano RNA i przeprowadzono analizę ekspresji genów *NIS*, *TG*, *TNF* i *IL1B*.

Otrzymane wyniki wykazały, że identyfikacja pacjentów IgG4 dodatnich wśród pacjentów z chorobą Hashimoto pozwala na wyodrębnienie grupy z agresywną, szybko postępującą postacią choroby, w której powinno się wdrożyć leczenie zwiększoną dawką tyroksyny. Badania wykazały także, że wysoki poziom przeciwciał anti-TPO koreluje ze zwiększoną ekspresją czynnika martwicy nowotworów *TNF- α* , co ma związek ze znaczącym nasileniem procesów zapalnych w tkance gruczołu tarczowego. Równocześnie, wzrost przeciwciał anti-TPO i mRNA *TNF- α* wiązał się z obniżoną ekspresją transkryptów genów syntezy hormonów tarczycy: *NIS* i *TG*. Habilitantka sugeruje, że zjawisko to może być odpowiedzialne za niedomogę hormonalną oraz zmniejszenie objętości gruczołu tarczowego u pacjentów z chorobą Hashimoto. Dodatkowym czynnikiem wpływającym na zmniejszenie objętości tkanki tarczycy jest obserwowane w przebiegu choroby obniżenie poziomu liganda dla czynnika martwicy nowotworów - czynnika TRAIL – co bez wątpienia osłabia jego działania ochronne i może skutkować zwiększeniem procesów niszczenia komórek tarczycy.

Prace habilitacyjną dr Anny Popławskiej-Kita uważam za cenny wkład w naszą wiedzę na temat etiologii choroby Hashimoto, do tego wykonaną i napisaną z dużą dbałością o jakość. Kompetencje Habilitantki budzą uznanie.

Dorobek naukowy dr Anny Popławskiej-Kita, jak również wyniki przedstawione w ramach Jej rozprawy habilitacyjnej, uzasadniają wniosek o nadanie Autorce stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych.

Oceniając rozprawę habilitacyjną, jak też dotychczasowy dorobek naukowy, działalność zawodową, dydaktyczną i organizacyjną Kandydatki, zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie dr n. med. Anny Popławskiej-Kita do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego, w tym do kolokwium habilitacyjnego.

