

Kraków, dnia 5 czerwca 2014



UNIwersYTET
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Ocena dorobku naukowego i rozprawy habilitacyjnej

Dr n. med. Anny Popławskiej-Kity

**wykonana na wniosek Dziekana Wydziału Lekarskiego z Oddziałem
Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu
Medycznego w Białymstoku w związku z powołaniem na recenzenta
w postępowaniu habilitacyjnym przez Centralną Komisję do Spraw
Stopni i Tytułów**

Wydział Lekarski

Polsko-Amerykański

Instytut Pediatrii

Katedra Pediatrii

Klinika Endokrynologii

Dzieci i Młodzieży

Kierownik:

Prof. dr hab. med.

Jerzy B. Starzyk

30-663 Kraków

ul. Wielicka 265

tel. 12 658 12 77

fax 12 658 10 05

endodim@cm-uj.krakow.pl

www.endodim.cm-uj.krakow.pl

Ocena dorobku naukowego Dr n. med. Anny Popławskiej-Kity opracowana została na podstawie przedstawionej dokumentacji obejmującej: autoreferat, wykaz osiągnięć w pracy naukowo-badawczej, analizę bibliometryczną publikacji i rozprawę habilitacyjną zatytułowaną „Nowe aspekty genetyczne i autoimmunologiczne limfocytarnego zapalenia tarczycy typu Hashimoto”.

Dr n. med. Anna Popławska-Kita Dyplom lekarza uzyskała w 1991 roku po ukończeniu studiów na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Białymstoku. Od 1994 roku pracuje w Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej a obecnie Uniwersytetu Medycznego w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Białymstoku, gdzie przeszła kolejne stopnie rozwoju naukowego i zawodowego od asystenta do starszego asystenta i adiunkta. Pracuje ponadto w Specjalistycznej Przyklinicznej Poradni Endokrynologicznej i Diabetologicznej w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym.

W 1996 r. uzyskała stopień Doktora nauk medycznych w zakresie medycyny po obronie rozprawy doktorskiej pod tytułem. „Ocena skuteczności leczenia wola prostego – próba stworzenia modelu terapeutycznego”. W 1994 r. Kandydatka uzyskała pierwszy stopień specjalizacji w zakresie chorób

wewnętrznych, a następnie z wyróżnieniem w 1997 r. drugi stopień specjalizacji z chorób wewnętrznych a w 2000 r. tytuł specjalisty w dziedzinie endokrynologii.

Ocena dorobku naukowego

Zgodnie z zamieszczoną analizą bibliometryczną, na dzień wszczęcia przewodu habilitacyjnego dorobek naukowy Dr med. Anny Popławskiej-Kity obejmuje łącznie 43 opublikowane w całości prace: 23 prace oryginalne, w tym 10 w czasopismach impaktowanych, 3 rozdziały w monografiach, 1 współautorstwo w monografii, 11 prac poglądowych, 1 opis przypadku, 3 prace w suplementach, w tym 1 praca impaktowana, 1 list do redakcji czasopisma impaktowanego. Ponadto jest autorem lub współautorem 16 streszczeń ze zjazdów międzynarodowych i 20 streszczeń ze zjazdów krajowych. W 8 pracach oryginalnych, w tym w pięciu impaktowanych, Dr med. Anna Popławska-Kita jest pierwszym autorem. Łączny Impact Factor opublikowanych prac (z wyłączeniem prac w suplementach, wielośrodkowych, listów do redakcji i przyjętych do druku oraz streszczeń) wynosi 15,453, punktacja KBN/MNiSW 259,5, IC prawie 108, Index Hirscha wynosi 3.

Aktywność naukową Dr med. Anny Popławskiej-Kity można podzielić na dwa zasadnicze obszary: 1. Badania budowy i funkcji tarczycy, ze szczególnym uwzględnieniem subklinicznej nadczynności tarczycy oraz 2. Badania nad etiopatogenezą i przewlekłymi powikłaniami cukrzycy.

ad 1.

a) Działając w ramach ogólnopolskiego programu oceny niedoboru jodu w Polsce, koordynowanego przez Polską Komisję ds. Kontroli Zaburzeń z Niedoboru Jodu Kandydatka prowadziła badania nad określeniem wartości referencyjnych objętości tarczycy, w grupie prawie 1500 dzieci w wieku 6-12 lat. Badaniem przedmiotowym obecność wola stwierdzono u 39% dzieci, zaś badanie ultrasonograficzne wykazało powiększenie tarczycy u 55% badanych dzieci. Objętość tarczycy korelowała istotnie ze wzrostem i masą ciała badanych dzieci, zaproponowano więc wartości referencyjne objętości tarczycy w zależności od wzrostu i masy ciała.

b) Wyłonienie grupy pacjentów z obecnością wola tarczycy zaowocowało badaniem skuteczności leczenia wola prostego tarczycy, przy zastosowaniu jodku potasu, lewoskrętnej tyroksyny lub obu preparatów jednocześnie w różnych dawkach, co było też tematem rozprawy doktorskiej Habilitantki. Uzyskane wyniki pozwoliły także na zaproponowanie

przez autorów algorytmu postępowania terapeutycznego u osób z wolem w Endokrynologii Polskiej w 1996 roku.

c) Kolejnym tematem badawczym Kandydatki była ocena wpływu zaburzeń hormonalnych na funkcję śródbłonna u osób z subkliniczną lub jawną nadczynnością tarczycy na podstawie oznaczenia stężeń TSH, IL-6, cząsteczki adhezji leukocytów do śródbłonna, międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej 1, naczyniowej cząsteczki adhezyjnej 1, aktywności czynnika von Willebranda, stężenia tkankowego inhibitora aktywatora plazminogenu 1, CRP, fibrynogenu oraz stężenia przeciwciał ATGAb oraz TPOAb. Autorka wykazała, że obie postaci nadczynności tarczycy zaburzają funkcję śródbłonna naczyniowego. Skutkuje to zmniejszeniem aktywności fibrynolitycznej, nadkrzepliwością oraz zwiększonym stężeniem interleukiny 6, 12 i 18 w surowicy krwi w zależności od przyczyny i stopnia nadczynności.

Zahamowanie procesów fibrylizy, z jednoczesną nadkrzepliwością i zwiększonym poziomem cytokin prozapalnych: IL-6, IL-12 i IL-18 Kandydatka wykazała także u chorych w fazie subklinicznej nadczynności tarczycy w przebiegu choroby Graves-Basedowa. Wyniki tych badań Kandydatka opublikowała jako pierwszy autor w Int J Endocrinol oraz w Adv Med Sci w 2013 roku.

ad 2.

a) etiopatogeneza cukrzycy typu 1

Od wielu lat podejmowane są wysiłki, dążące do wyselekcjonowania osób z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 1, celem działań prewencyjnych. Do tej pory nie ustalono jednak markerów pozwalających na wyodrębnienie ludzi narażonych na rozwój choroby. Kandydatka wraz z zespołem Kliniki analizowała związek pomiędzy glikemią na czczo, a obecnością i mianem autoprzeciwciał przeciw komórkom wysp trzustkowych, pierwszą fazą wydzielania insuliny i insulinoopornością u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z cukrzycą typu 1. Autorzy wykazali w grupie pacjentów z „wysoką normalną” glikemią dwukrotnie większą częstość występowania autoprzeciwciał niż w grupie z „niską normalną” glikemią oraz dodatnią korelację pomiędzy glikemią na czczo a HOMA. Zdaniem autorów wyniki te sugerują, że krewni pacjentów z cukrzycą typu 1 o „wysokiej normalnej glikemii” nie są już w stanie kompensować postępującego wzrostu insulinooporności. Dr Popławska-Kita była drugim autorem lub współautorem w dwóch pracach opublikowanych w Endokrynologii Polskiej w 2009 roku, w Przeglądzie Kardiodiabetologicznym w 2012 roku oraz w Diabetes Complications w 2013 r.

b) Na szczególną uwagę zasługują badania Kandydatki w określeniu znaczenia glikozaminoglikanów (GAG) w patogenezie i leczeniu cukrzycowej choroby nerek. U chorych z cukrzycą i zdrowych w grupie kontrolnej porównywała wydalanie GAG w moczu, wpływ stopnia wyrównania gospodarki węglowodanowej na wydalanie GAG z moczem oraz użyteczność oznaczania wydalania GAG w moczu, jako wskaźnika nefropatii cukrzycowej. Przeprowadzone badania potwierdziły zwiększenie wydalania GAG z moczem i użyteczność pomiaru jego wydalania w wykrywaniu wczesnych etapów nefropatii cukrzycowej oraz jako wskaźnika prognostycznego jej rozwoju. Wyniki swoich badań Autorka opublikowała w *Diabetes-Metabolism Research and Reviews* w 2008 r. Z drugiej strony Kandydatka wykazała, że kilkutygodniowe lecznicze stosowanie pochodnej GAG- sulodeksydu u chorych na cukrzycę typu 1 z towarzyszącą albuminurią istotnie zmniejsza białkomocz, co przedstawiła w *Current Medical Research and Opinion* oraz *Diabetes Research and Clinical Practice* w 1997 roku.

c) Kandydatka brała także udział w badaniach u chorych z cukrzycą typu 2 powikłaną mikroangiopatią, które wykazały u tych chorych zwiększone w surowicy krwi stężenie kwasu sjałowego i transferyny desjałowanej i ich związek z mikroangiopatią. Wyniki tych badań opublikowano w *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* w 2003 r., *Diabetes Nutrition and Metabolism* w 2004 r. i w *J Clin Lab Anal* w 2006 roku.

d) Kandydatka przedstawiła ponadto w *Polish Journal of Environmental Studies* w 2008 r, *Advances in Medical Sciences* oraz w *Progress in Health Sciences* w 2013 r. wyniki swoich badań, które wykazały niekorzystny wpływ braku wyrównania cukrzycy wraz z nieadekwatną higieną jamy ustnej i paleniem papierosów na rozwój zaawansowanego zapalenia przyzębia u chorych z cukrzycą typu 1, a także z cukrzycą typu 2.

Przedstawione badania Dr Anna Popławska-Kita realizowała w oparciu o kierowane przez siebie statutowe programy badawcze w Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku oraz jako współwykonawca międzynarodowych badań klinicznych leków (II i III fazy), takich jak badanie „ORIGIN”,

Podsumowując bogaty dorobek naukowy Dr med. Anny Popławskiej-Kity należy podkreślić, że wyróżnia się on nie tylko ilością, ale przede wszystkim jakością. Stanowi on o wysokiej pozycji naukowej Kandydatki nie tylko w kraju, ale i zagranicą. Dowodem na to są jej prace zamieszczone w czołowych pismach światowych o wysokim wskaźniku oddziaływania, takich jak: *Diabetes-Metabolism Research and Reviews*, *International Journal of Endocrinology*, *Journal of Diabetes and its Complications*, *Journal of Clinical Laboratory*

Analysis, Endokrynologia Polska, Advances in Medical Sciences, Diabetes Research and Clinical Practice, Diabetes Research and Clinical Practice,

Ocena dorobku dydaktycznego

Dr Popławska-Kita prowadzi zajęcia z III i V rokiem Wydziału Lekarskiego, ze studentami Stomatologii, Dietetyki i Pielęgniarstwa Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, a także z zakresu endokrynologii i diabetologii dla studentów Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim. Była kierownikiem specjalizacji IIo stopnia w zakresie endokrynologii oraz opiekunem 3 prac licencjackich i 3 prac magisterskich na Wydziale Nauk o Zdrowiu (kierunek Pielęgniarstwo), a także recenzentem prac licencjackich i magisterskich. Prowadzi wykłady w ramach kursów kształcenia ustawicznego dla lekarzy specjalizujących się w zakresie diabetologii i endokrynologii, internistów oraz dla lekarzy rodzinnych. Na zaproszenie Stowarzyszenia Diabetyków prowadziła edukację pacjentów z cukrzycą w ramach Czwartkowych Obiadów u Diabetyków.

Ocena dorobku organizacyjnego

Od 2000 r. Dr Popławska-Kita jest kierownikiem Pracowni Diagnostyki Chorób Tarczycy przy Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego. Wykonuje samodzielnie badania ultrasonograficzne tarczycy i przytarczyc, a także biopsje cienkoigłowe tarczycy pod kontrolą usg. U pacjentów z rozpoznaniem torbieli tarczycy prowadzi leczenie wielokrotnymi iniekcjami alkoholu. Jest ponadto członkiem komitetu redakcyjnego i recenzentem prac w *Advanced Medical Sciences: An International Journal (AMS)*.

Za swoją działalność naukową otrzymała Zespołową nagrodę I stopnia Rektora Akademii Medycznej za rok 2004/2005, 2005/2006, 2006/2007 oraz Nagrodę naukową II stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego za rok 2008/2009.

Wniosek końcowy oceny dorobku

Dorobek naukowy Dr med. Anny Popławskiej-Kity jest znaczący, znany w kraju i zagranicą i stawia ją wśród ekspertów, zwłaszcza w dziedzinie badań nad cukrzycą typu 1 oraz autoimmunizacyjną chorobą tarczycy. Dr med. Anna Popławska-Kita jest doświadczonym nauczycielem akademickim i organizatorem.

Ocena pracy habilitacyjnej

Dr med. Anna Popławska-Kita przedstawiła Rozprawę habilitacyjną pt. „Nowe aspekty genetyczne i autoimmunologiczne limfocytarne zapalenia tarczycy typu Hashimoto”. Rozprawa została wydana przez Uniwersytet Medyczny i Agencję Wydawniczą EkoPress w Białymstoku.

Przesłana do oceny Rozprawa habilitacyjna zawiera 139 stron tekstu drukowanego zawierającego 15 rycin i 19 tabel. Układ poszczególnych rozdziałów jest typowy dla rozprawy habilitacyjnej.

We „**Wstępie**” (str. 9-50) Dr med. Anna Popławska-Kita przedstawiła obszernie, ilustrując tekst pięcioma rycinami, a zarazem bardzo przejrzyście problematykę choroby Hashimoto, zwanej w piśmienictwie także jako „przewlekłe autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy” oraz „przewlekłe limfocytarne zapalenie tarczycy”. Autorka przedstawiła epidemiologię choroby Hashimoto, podkreślając, że choroba należy do najczęstszych schorzeń autoimmunizacyjnych tarczycy (Autoimmune Thyroid Disease, AITD) i jest najczęstszą przyczyną niejatrogennej niedoczynności tarczycy we wszystkich grupach wiekowych. Według danych epidemiologicznych zapadalność na HT wynosi od 30 do 150, a w niektórych subpopulacjach nawet 500 nowych zachorowań na 100 000 mieszkańców na rok. Wysokie stężenie przeciwciał przeciw-tarczycowych stwierdza się u 15-25% dorosłych kobiet i 5-10% mężczyzn bez objawów niedoczynności, a częstość ich występowania wzrasta wraz z wiekiem do 30% kobiet po 70 roku życia. Częstość subklinicznej niedoczynności szacuje się na 10-15%, jednak jawna niedoczynność tarczycy spowodowana HT jest dziesięciokrotnie rzadsza.

Obszernie omówiła także etiologię, etiopatogenezę, obraz kliniczny choroby Hashimoto, a także jej współwystępowanie z innymi chorobami autoimmunizacyjnymi. Habilitantka wykazała, że pomimo ogromnej liczby prac poświęconej tej chorobie nadal niejasne są jej etiologia i patogeneza, co w pełni uzasadnia podjęcie własnych badań.

„**Cele badania**” (str. 51). Dr med. Anna Popławska-Kita postawiła sobie pięć celów badania:

1. ocena stanu klinicznego pacjentów z HT w okresie eutyreozy, ze szczególnym uwzględnieniem analizy masy ciała, w oparciu o badanie bioimpedancji.
2. analiza cech ultrasonograficznych gruczołu tarczowego w korelacji z poziomem krążących przeciwciał przeciw-tarczycowych, cytokin i markerów apoptozy.
3. ocena roli czynników genetycznych w rozwoju HT u osób w okresie eutyreozy, na

- podstawie oznaczenia poziomu ekspresji mRNA genów: NIS, Tg, TNF- α oraz Il-1 β .
4. ocena markerów procesu autoimmunologicznego i procesów apoptozy tj. TGF β 1, TNF α , TRAIL i FAS Ligand oraz czynników chemotaktycznych: CXCL9 (Chemokine (C-X-C motif) ligand 9, monokine induced by human IFN- γ (Mig), CXCL10 (IFN-inducible 10-kDa protein (IP-10) oraz CXCL11 (IFN-inducible T cell α chemoattractant (I-TAC) w celu wyjaśnienia ich znaczenia patogenetycznego w poszczególnych etapach rozwoju HT.
 5. analiza stężenia IgG4 w surowicy pacjentów z HT i korelacja tych wyników z obrazem klinicznym, ze szczególnym uwzględnieniem obrazu ultrasonograficznego tarczycy, a także z poziomem krążących przeciwciał przeciwtarczycowych, cytokin oraz markerów apoptozy.

Kolejnym rozdziałem jest „**Materiał i metodyka badań**” (str. 53-63). Dr med. Anna Popławska-Kita badaniami objęła 81 osób, w tym 53 pacjentów z rozpoznaną chorobą Hashimoto, w okresie klinicznej i hormonalnej eutyreozy oraz 28 osób zdrowych, które nigdy nie leczyły się z powodu AITD, dobranych pod względem płci, wieku i stosowania antykoncepcji hormonalnej. U wszystkich pacjentów wykonała badanie ankietowe pod kątem występowania objawów klinicznych i leczenia choroby Hashimoto oraz przyjmowanych używek. U wszystkich wykonano także badanie ultrasonograficzne tarczycy, określając echogeniczność tarczycy, unaczynienie metodą Power Doppler, cechy zwłóknienia, zwapnienia oraz obecność i charakter zmian ogniskowych. Do analizy masy ciała oraz pomiaru podstawowej przemiany materii zastosowano analizator składu ciała INBODY 220. Wiarygodność pomiarów przemiany materii Habilitantka potwierdziła badaniem kalorymetrycznym u pięciu losowo wybranych pacjentów z chorobą Hashimoto. W badanych surowicach oznaczono TSH, TPOAb, TRAb, IgG 4, TNF- α , Human Fas Ligand/ TNFSF6, Human TRAIL/TNFSF10, Human TGF- β 1 oraz chemokiny CXCL9/I-TAC, Human CXCL11/I-TAC, Human CXCL10/IP-10. U wszystkich chorych, którzy wyrazili na badanie pisemną zgodę, wykonano biopsje aspiracyjne cienkoigłowe tarczycy pod kontrolą USG. Utrwalony i zamrożony materiał bioptyczny badano metodą Real-Time-PCR celem oceny ekspresji genów.

„**Analizę statystyczną**” Autorka wydzieliła w krótkim osobnym rozdziale.

Kolejny rozdział zawiera „**Wyniki**” (str. 65-104), które Dr med. Anna Popławska-Kita przedstawiła na 19. czytelnych tabelach oraz 9. rycinach, które były w większości wykresami. Wyniki zostały przedstawione przez Autorkę czytelnie i jasno. Habilitantka wykazała między

innymi, że objawy kliniczne autoimmunologicznego zapalenia tarczycy typu Hashimoto często są nieswoiste, bądź miernie wyrażone i w prezentowanej pracy występowały także w grupie kontrolnej (84,9% vs 70,4%). Niemniej jednak u pacjentów z chorobą Hashimoto Kandydatka stwierdziła znamienne, bo dwukrotnie częstsze występowanie uczucia zmęczenia oraz czterokrotnie częstsze występowanie obrzęków i objawów depresyjnych oraz wzrost masy ciała w porównaniu do grupy kontrolnej, pomimo iż wszyscy pacjenci pozostawali w hormonalnej eutyreozie. Uzyskane wyniki sugerują, że występowanie objawów klinicznych może być efektem toczącego się procesu autoimmunizacyjnego. Z kolei u pacjentów z wysokim mianem TRAb stwierdzono istotnie częstsze wypadania włosów. Zdaniem Autorki, przedstawione wyniki badań uzasadniają włączanie leczenia substytucyjnego tyroksyną u pacjentów z eutyreozą, już na etapie pojawienia się przeciwciał przeciw-tarczycowych, hormonalnych.

U pacjentów z chorobą Hashimoto Kandydatka stwierdziła istotnie statystycznie wyższe stężenia TNF- α oraz poziom ekspresji genu TNF- α . Wyniki te są zgodne z obserwacjami innych autorów i potwierdzają udział zarówno samej cytokiny jak i ekspresji genu TNF- α w patogenezie schorzenia. Stwierdziła ponadto istotnie zmniejszenie ekspresji genu Tg u pacjentów z HT w porównaniu do grupy kontrolnej, co, zdaniem Autorki, może być zarówno czynnikiem wywołującym autoimmunizację, jak i zmianą wtórną do niej. Podsumowując uzyskane wyniki i korelacje Autorka stwierdza, że prawdopodobne wysokie miano przeciwciał skierowanych przeciwko peroksydazie tarczycowej i toczące się w gruczole tarczowym procesy autoimmunizacyjne doprowadzają do zwiększonej ekspresji genu TNF- α i Il-1 β i nasilenia procesów zapalnych.

Szczególne interesujące wydają się być wyniki Kandydatki, w których wykazała różnice stężeń IgG4 w surowicy u chorych w zależności od stężenia przeciwciał przeciw-tarczycowych, które potwierdzają tezę, że choroba Hashimoto jest heterogennym autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy. Kandydatka uważa także, że oznaczanie stężenia IgG4 pozwala na podział postaci choroby u pacjentów na IgG4-dodatnie zapalenie tarczycy i IgG4-ujemne zapalenie tarczycy. Zdaniem Autorki pacjenci z wysokim stężeniem IgG4 charakteryzują się agresywnym przebiegiem choroby wymagającym suplementacji większą dawką tyroksyny. Mogliby ponadto odnieść korzyść z leczenia glikokortykoidami lub azatiopryną, jakkolwiek w pracy nie ma dowodów na skuteczność takiego leczenia.

Na podkreślenie zasługuje także wykazanie przez Kandydatkę obecności przeciwciał przeciwko receptorowi TSH u aż prawie 1/3 pacjentów z AITD niezależnie czy rozpoznawano u nich postać zanikową czy przebiegającą z wolem postaci choroby Hashimoto.

Autorka nie wykazała istotnych statystycznie różnic w stężeniu chemokin: CXCL9, CXCL10, CXCL11 w surowicy u pacjentów z HT w porównaniu do grupy kontrolnej, ani ich korelacji z poziomem TSH. Wykazała natomiast ujemną korelację pomiędzy podwyższonymi stężeniami TPOAb i TNF- α a ekspresją genów kluczowych dla procesu syntezy hormonów tarczycy, takich jak Tg i NIS, co prawdopodobnie skutkuje niedoczynnością tarczycy.

W rozdziale „**Dyskusja**” na stronach 86-104 Dr med. Anna Popławska-Kita omówiła w pięciu podrozdziałach wyniki własnych badań i porównała je do wyników innych autorów. Dyskusja jest rzeczowa, wykazuje bardzo dobrą znajomość tematu, a łatwość, z jaką Autorka posługuje się danymi z literatury, świadczy o bardzo dobrym jej opanowaniu.

Dr med. Anna Popławska-Kita kończy pracę ośmioma „**Wnioskami**” (str. 105-107), które stanowią podsumowanie uzyskanych wyników i zawierają odpowiedź na założony cel pracy:

1. Choroba Hashimoto jest heterogennym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy, a wyodrębnienie z tej grupy pacjentów IgG4-dodatnich umożliwia wczesną identyfikację osób należących do spektrum chorób zależnych od IgG-4, z agresywną, szybko postępującą postacią zapalenia tarczycy, wymagających suplementacji większą dawką tyroksyny. Prawidłowe lub niespecyficznym podwyższone miano TPOAb i brak współistniejących chorób autoimmunologicznych w wywiadzie sugerują odrębny patomechanizm tego typu zapalenia tarczycy.

2. Wysokie miano TRAb występuje u około 1/3 pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy. Ze względu na znaczne nasilenie procesów autoimmunologicznych, uzyskane wyniki sugerują rozpoznanie w tej grupie pacjentów, autoimmunologicznej choroby związanej z obecnością TRAb (autoimmunologicznej choroby tarczycy).

3. Wysokie miano przeciwciał skierowanych przeciwko peroksydazie tarczycowej zwiększa ekspresję genu TNF- α , co skutkuje nasileniem procesów zapalnych wewnątrz gruczołu tarczowego.

4. Toczący się proces autoimmunologiczny (wysokie miano TPOAb) i zapalny (zwiększone stężenie TNF- α) powoduje zmniejszenie ekspresji genów kluczowych dla procesu syntezy hormonów tarczycy, jak Tg i NIS, co prawdopodobnie skutkuje niedoczynnością tarczycy.

5. Procesy autoimmunologiczne, zainicjowane bezpośrednio przez przeciwciała skierowane przeciwko peroksydazie tarczycowej, zaburzają mechanizmy regulacyjne i doprowadzają do zmniejszenia ekspresji genu Tg, co może być bezpośrednio odpowiedzialne za zmniejszenie objętości tarczycy u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy

typu Hashimoto.

6. Stężenie TRAIL obniża się znamienne wraz z czasem trwania choroby, co osłabia jego ochronne działanie i powoduje zwiększenie stężenia prozapalnych cytokin, które aktywują typowe dla choroby Hashimoto procesy destrukcji tyreocytów.

7. Wydzielanie chemokin (CXCL9, CXCL10 i CXCL11) indukowane przez INF- γ nie wydaje się odgrywać istotnej roli w przebiegu autoimmunologicznego zapalenia tarczycy typu Hashimoto w okresie eutyreozy.

8. Pacjenci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto w okresie eutyreozy charakteryzują się istotnie wyższą masą ciała, BMI, WHR oraz masą tkanki tłuszczowej, co prawdopodobnie wiąże się z wcześniejszymi zaburzeniami hormonalnymi i autoimmunologicznymi, które doprowadziły do wzrostu masy ciała w okresie niedoczynności tarczycy. Obserwowane zmiany mają tendencję do normalizacji w trakcie leczenia substytucyjnego L-tyroksyną.

Zamieszczone w pracy „**Streszczenie**” w języku polskim oraz w języku angielskim (strony 108-116) jest zwięzłe i zawiera wszystkie najistotniejsze dane pozwalające na zapoznanie się z jej treścią.

Rozdział „**Wykaz piśmiennictwa**” (strony 117-137) zawiera 263 pozycje piśmiennictwa uszeregowane w kolejności cytowania. Niemal wszystkie prace były publikowane w czasopismach impaktowanych. Cytowane prace są w większości współczesne i pochodzą w ogromnej większości z ostatnich 10 lat. Autorka uwzględnia także własny dorobek naukowy, jak i innych badaczy z ośrodka, w którym pracuje oraz z innych ośrodków w Polsce, który dotyczy problematyki poruszanej w ocenianej rozprawie. Rozdział „Wykaz Piśmiennictwa” jest bardzo starannie opracowany, co świadczy o dokładności i rzetelności Autorki.

„**Aneks**” (str. 138-139), zawiera ankietę, którą posłużyła się Kandydatka. Zamieszczony na stronach 7-8 „wykaz skrótów” ułatwia analizę i zrozumienie pracy.

W podsumowaniu należy podkreślić, że oceniana rozprawa habilitacyjna jest oryginalną pracą badawczą o charakterze prospektywnym z wykorzystaniem grupy chorych z chorobą Hashimoto oraz grupy porównawczej zdrowych. Została wykonana bardzo starannie za pomocą uznanych metod oceny klinicznej pacjenta oraz badawczych i napisana poprawnym językiem polskim. Wyniki badań są udokumentowane i przedstawione w postaci tabel i rycin. Praca zawiera rzetelnie udokumentowane dane na temat etiologii, patogenez i symptomatyki choroby Hashimoto. Autorka wniosła nowe informacje do niezwykle ważnego z punktu

widzenia lekarskiego oraz społecznego problemu choroby autoimmunizacyjnej tarczycy. Niewątpliwym atutem tej pracy jest uzyskanie kompleksowych wyników dotyczących zaburzeń genetycznych, autoimmunologicznych i różnic klinicznych w jednorodnej grupie pacjentów z autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto w okresie eutyreozy. Taki dobór grupy pozwolił wyeliminować wpływ zaburzeń hormonalnych na analizowane procesy. Uzyskane przez Kandydatkę unikalne wyniki, potwierdzają udział czynników genetycznych w patofizjologii autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy typu Hashimoto. O wartości naukowej wyników świadczy opublikowanie ich przez Kandydatkę w prestiżowych czasopiśmie, takich jak International Journal of Endocrinology oraz Prog Health Sci w bieżącym 2014 roku. Mogą być one także pomocne w opracowaniu optymalnego modelu diagnostyczno-lecniczego nad chorymi dorosłymi z chorobą autoimmunizacyjną tarczycy. Na podkreślenie zasługuje krytyczne podejście Autorki do niektórych wyników własnej pracy z uwagi na wielkość badanej grupy.

Przed podsumowaniem oceny, z obowiązku recenzenta, chciałbym zwrócić uwagę na błędne stosowanie przez Autorkę terminu „choroba autoimmunologiczna” zamiast „choroba autoimmunizacyjna”. Zbyt długi wydaje się być prawie 50 stronicowy wstęp, który stanowi niemal połowę pracy habilitacyjnej, nie licząc stron, które zajmują pozycje piśmiennictwa. Celowym byłoby też włączenie kilkudzianowego rozdziału „Analiza statystyczna” do rozdziału „Materiał i metodyka badań”.

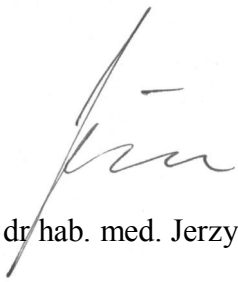
Uwagi te nie są istotne i nie zmieniają faktu, że Dr med. Anna Popławska-Kita podjęła się rozwiązania niezwykle interesującego, bardzo ważnego badawczego problemu, przedstawiła jasno cel swoich badań, które w pełni zrealizowała, zastosowała w pracy bardzo dobrze dobraną i nowoczesną metodykę badawczą, a uzyskane wyniki szczegółowo i starannie przeanalizowała. Na podkreślenie zasługuje fakt, że przedstawiona do oceny praca zawiera wyniki badań, które mają nie tylko ważny aspekt poznawczy, ale także praktyczny.

Przedstawiając powyższą ocenę stwierdzam, że Dr med. Anna Popławska-Kita przedstawiła znaczący dorobek naukowy. Wykazała się dużą aktywnością badawczą potwierdzoną 43. opublikowanymi pracami z zakresu diabetologii, immunologii i tyreologii, które odpowiadają zasadniczym kierunkom zainteresowań naukowych Kandydatki. Prace te i ich wysoki poziom merytoryczny, na co dowodem są publikacje w czasopiśmie o wysokim współczynniku oddziaływania, wskazują, że Kandydatka posiada kwalifikacje do samodzielnej pracy naukowo-badawczej.

Rozprawa habilitacyjna, a wcześniej rozprawa doktorska, Dr med. Anny Popławskiej-Kity są wynikiem wieloletnich konsekwentnie prowadzonych badań. Kandydatka wykazała się bardzo dużym doświadczeniem klinicznym zarówno w doborze, jak i w realizacji tematu. Posłużyła się w rozprawie nowoczesnymi metodami badawczymi zapewniającymi wysoką jakość i wiarygodność uzyskanych wyników. Na uwagę zasługuje perspektywny charakter badań oraz dojrzałe i krytyczne podejście Kandydatki, zarówno do wyników własnych, jak i dostępnych w piśmiennictwie wyników innych autorów. Rozprawa ta ma duże poznawcze i praktyczne znaczenie i stanowi znaczący wkład w dotychczasową wiedzę na temat choroby autoimmunizacyjnej tarczycy

Wniosek końcowy

Dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny Dr med. Anny Popławskiej-Kity i jej rozprawa habilitacyjna spełniają warunki określone w art. 16. i 17. Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki z dnia 14. marca 2003 r. W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie Dr n. med. Anny Popławskiej-Kity do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.



Prof. dr hab. med. Jerzy Starzyk