UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM

Kraków, dn. 23 listopada 2020 r.

Dr hab. med. Maciej Pastuszczak
Katedra i Klinika Dermatologii UJ CM w Krakowie
ul. Mikołaja Kopernika 50
31-501 Kraków

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. 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"*

z Kliniki Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Promotor: Dr hab. med. Anna Baran

Na przedstawioną do recenzji rozprawę doktorską składa się jedna praca oryginalna oraz jedna praca poglądowa o łącznym współczynniku oddziaływania IF = 7.859. Oba manuskrypty zostały opublikowane w zagranicznych i recenzowanych czasopismach naukowych. We wszystkich ww. pracach Doktorantka jest pierwszym i korespondencyjnym autorem. Zgodnie z załączonym do rozprawy doktorskiej oświadczeniem procentowy wkład własny doktorantki w każdą z prac składających się na rozprawę doktorską wyniósł po 60%.

Łuszczyca jest bardzo częstą dermatozą, która może dotykać nawet 10% populacji dorosłych osób. Od pewnego czasu rośnie zainteresowanie naukowe i kliniczne łuszczycą już nie wyłącznie jako chorobą skóry, ale także jako ogólnoustrojowym schorzeniem zapalnym, które może skutkować zaburzeniami kardiometabolicznymi niejednokrotnie prowadzącymi do poważnych incydentów sercowo-naczyniowych. W patomechanizmie tego zjawiska upatruje się rolę odpowiedzi komórkowej głównie typu Th1, która także jest odpowiedzialna za powstawanie zmian skórnych. Postuluje się, że ten immunologicznie indukowany przewlekły stan zapalny prowadzi do zaburzeń metabolizmu lipidów i hiperlipidemii. W konsekwencji, dochodzi do tworzenia blaszek miażdżycowych i rozwoju objawów chorób układu sercowo-naczyniowego (jak zawał serca, udar mózgu, i inne). Dowodem tej zależności jest raportowane

w badaniach naukowych częstsze występowanie zaburzeń gospodarki lipidowej, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy czy otyłości w grupie pacjentów z łuszczycą. Co ważne, schorzenia te u łuszczyków rozwijają się znamiennie wcześniej niż w populacji ogólnej. Jak dotychczas nie rozstrzygnięto czy zaburzenia gospodarki lipidowej są wtórne, czy pierwotne do łuszczycy. Nie ulga jednak wątpliwości, że obie te przypadłości są ściśle ze sobą powiązane zarówno w aspecie patogenetycznym, jak i klinicznym.

Niezwykle istotnym zagadnieniem ostatnich lat jest próba poszukiwania tzw. markerów rozwoju powikłań kardiometabolicznych wśród chorych z łuszczycą. Za tego typu markery mogą służyć m.in. różnego rodzaju enzymy i białka zaangażowane w metabolizm lipidów, co do których dowiedziono, że istotnie częściej występują w grupie pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Idealnie, aby marker taki można było łatwo oznaczyć (np. w surowicy krwi). Ważne z punktu widzenia klinicznego jest również to, aby marker mógł być predyktorem rozwoju incydentów sercowo-naczyniowych, a nie wyrazem już dokonanego powikłania, co pozwoliłoby na odpowiednio wczesne wdrożenie działań prewencyjnych w grupie pacjentów z łuszczycą. Niezmiernie interesującym zagadnieniem, podjętym w niniejszej rozprawie doktorskiej, jest także analiza jak leczenie łuszczycy wpływa na aktywność i stężenie takiego markera. Tym samym możliwa będzie odpowiedź na pytanie, czy skuteczne leczenie łuszczycy może zmniejszyć ryzyko sercowo-naczyniowe w tej grupie chorych.

Białostocka Klinika Dermatologii jest wiodącym krajowym i europejskim ośrodkiem naukowym podejmującym tematykę badań nad zależnością łuszczycy i chorób metabolicznych oraz skutkujących chorób układu sercowo-naczyniowego. Zespół badawczy pod kierownictwem Pani Profesor Iwony Flisiak i Pani Profesor Anny Baran (Promotorki doktoratu) już od wielu lat bada znaczenie białek i enzymów uczestniczących w metabolizmie lipidów, które mogą być zaangażowane w patogenezę łuszczycy i towarzyszących jej chorób układu sercowo-naczyniowego. Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska jest kontynuacją doświadczeń klinicznych i naukowych białostockiego klinicznego ośrodka dermatologicznego.

Celem pierwszej pracy wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej pt. „*Methorexate decreases the level of PCSK9 – a novel indicator of the risk of proatherogenic lipid profile in psoriasis. The preliminary data*" była ocena stężenia konwertazy probiałkowej typu 9 o aktywności subtylizyny/keksyny (PCSK 9) – (enzymu, którego nadmierna ekspresja skutkuje

podwyższeniem cholesterolu LDL), u pacjentów z aktywnymi zmianami łuszczycowymi oraz próba korelacji tego stężenia z aktywnością choroby, współistniejącymi zaburzeniami gospodarki lipidowej oraz parametrami stanu zapalnego. Co ważne, dokonano także analizy zmiany stężenia PCSK9 po leczeniu, a wyniki te analizowano w grupach wyodrębnionych zgodnie z zastosowanym postępowaniem terapeutycznym (acytretyna vs metotreksat). Niniejsze badanie z grupą kontrolą zostało prawidłowo zaprojektowane i przeprowadzone. W badaniu wykazano istotne statystycznie wyższe stężenie PCSK9 u pacjentów z łuszczycą w porównaniu do osób z grupy kontrolnej. Co bardzo ważne, odnotowano, że leczenie acytretyną zwiększa stężenie PCSK9, a terapia metotreksatem prowadzi do istotnego statystycznie obniżenia stężenia tej konwertazy. Doktorantka bardzo słusznie, podsumowuje tę obserwację, wskazując, że w przyszłości pomiar stężenia PCSK9 może być wykorzystany do kwalifikacji chorych z łuszczycą do leczenia acytretyną bądź metotreksatem. U chorych z podwyższonym stężeniem PCSK9 zastosowanie acytretyny może skutkować wzrostem jego wyjściowego stężenia, a w konsekwencji nasileniem zaburzeń gospodarki lipidowej i większym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Pacjenci tacy mogą odnieść większą korzyść z leczenia metotreksatem w pierwszej linii. PCSK9 może zatem posłużyć jako marker potencjalnych zaburzeń lipidowych w przebiegu leczenia systemowego łuszczycy. Obserwacja jednak potwierdzenia w toku badań na większych grupach chorych.

Nie odnotowano istotnych korelacji pomiędzy stężeniem PCSK9, a aktywnością choroby (wyrażoną w PASI) oraz BMI, co poddano krytycznej dyskusji w odpowiedniej części manuskryptu. Doktorantka słusznie podniosła, że nie da się wykluczyć, że w łuszczycy PCSK9 może nie być bezpośrednio zaangażowana w patomechanizm stanu zapalnego. Pragnę także zwrócić uwagę, że w łuszczycy nie da się wykluczyć także istnienia innych czynników o potencjalnie silniejszym wpływie na powstawanie stanu zapalnego niż PCSK9.

Interesującą obserwacją poczynioną przez Doktorantkę, jest stwierdzenie negatywnej korelacji pomiędzy stężeniem PCSK9, a cholesterolem LDL. Stoi to nieco w sprzeczności z postulowanym mechanizmem działania PCSK9. Z założenia zwiększona ekspresja PCSK9 skutkuje podwyższeniem osoczowego stężenia LDL w mechanizmie tzw. „down-regulacji" receptora dla LDL. Tym samym powinniśmy się spodziewać wręcz silnej pozytywnej korelacji między PCSK9 i LDL. Doktorantka podkreśla jednak w dyskusji w trafny sposób, że w wielu innych publikacjach dotyczących chorób przebiegających z poważną dysregulacją gospodarki

lipidowej i węglowodanowej, nie potwierdzono pozytywnej korelacji pomiędzy PCSK9 i LDL. Co może wskazywać na zaangażowanie innych, przypuszczalnie silniej oddziaływujących czynników, regulujących osoczowe stężenie LDL w tych schorzeniach. Pragnę jednak w tym miejscu zwrócić uwagę, że interesujące byłoby przedstawienie korelacji pomiędzy stężeniem PCSK9, a wybranymi parametrami lipidowymi w grupie zdrowych ochotników.

Jedną z ważniejszych obserwacji w niniejszej rozprawie doktorskiej, która może mieć bardzo istotne implikacje kliniczne, jest wykazanie, że szczególnie dużą korzyść w obniżeniu stężenia analizowanego PCSK9 pod wpływem leczenia odnoszą bardzo otyli pacjenci z łuszczycą. Wskazuje to na konieczność szczególnego nadzoru klinicznego nad takimi chorymi i możliwe jak najszybsze rozpoczynanie skutecznej terapii systemowej łuszczycy. Może to doprowadzić do istotnego zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie.

W pracy poglądowej pt. „*Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, angiopoetin-like protein 8, sortilin, and cholesteryl ester transfer protein – friends of foes for psoriatic patients at the risk of developing cardiometabolic syndrome*" Doktorantka dokonuje opisu aktualnego stanu wiedzy na temat udziału omawianych enzymów i białek w patomechanizmie dyslipidemii i ich potencjalnego związku z patomechanizmem łuszczycy i współistniejących z łuszczycą zaburzeń gospodarki lipidowej i węglowodanowej. Dobór omawianego materiału należy uznać za bardzo trafny i niezwykle aktualny, na co wskazuje udokumentowane liczne piśmiennictwo w większości z ostatnich pięciu lat. Doktorantka sprawnie porusza się po trudnych tematach z dziedziny biochemii oraz fizjologii i patologii lipidów, co świadczy o Jej ugruntowanej i uporządkowanej wiedzy w tym temacie. Opracowanie to można traktować, jako najbardziej aktualne kompendium wiedzy o omawianych enzymach i białkach. Zawarte w artykule informacje mogą stanowić interesującą inspirację dla badaczy tej tematyki.

Podsumowując, uzyskane przez Doktorantkę wyniki z jednej strony stanowią istotny i oryginalny wkład w badania nad patogenezą łuszczycy i dyslipidemicznej współchorobowości, a z drugiej są niezwykle ważne dla praktyki klinicznej: (1) wskazują, że leczenie systemowe łuszczycy acytretyną i metotreksatem jest bez bezpieczne i skuteczne, (2) sugerują, aby u pacjentów z łuszczycą szczególnie zagrożonych ryzykiem zaburzeń gospodarki lipidowej rozważyć w leczeniu w pierwszej kolejności metotreksat niż acytretynę, (3) postulują pewne znaczenie PCSK9 jako markera wystąpienia potencjalnych zaburzeń lipidowych w przebiegu leczenia systemowego łuszczycy, (4) zobowiązują dermatologów do podjęcia

szybkich i skutecznych interwencji terapeutycznych u pacjentów z łuszczycą, szczególnie tych otyłych, co pozwoli zminimalizować ryzyko sercowo-naczyniowe

Przedstawiona mi do recenzji dysertacja doktorska lek. Julity Anny Krahel spełnia wszystkie warunki stawiane rozprawom na stopień doktora zawarte w Ustawie Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Niniejszym składam wniosek do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Julity Anny Krahel do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Równocześnie mając na uwadze unikatowy temat badawczy, istotne implikacje dla praktyki klinicznej oraz sumaryczny IF = 7.859 dwóch publikacji wchodzących w skład dysertacji zwracam się z prośbą o wyróżnienie niniejszej rozprawy doktorskiej.

Kraków, dn. 23 listopada 2020 r.

Dr hab. med. Maciej Pastuszczak

Dr hab. med. Maciej Pastuszczak
specjalista dermatolog-wenerolog
specjalista immunologii klinicznej
lekarz 2404667