



UNIwersytet
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU



Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Katedra Dermatologii,
Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunodermatologii
Kierownik: *dr hab. med. Rafał Czajkowski, prof. UMK*
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz
tel./fax: (48) 52 585 3867
e-mail: kikderm@cm.umk.pl

Bydgoszcz, 2017-06-28

**Recenzja pracy doktorskiej mgr Edyty Katarzyny Głazewskiej
p.t. „Metaloproteinazy oraz ich tkankowe inhibitory w osoczu chorych na łuszczycę
leczonych metodą fototerapii UVB”.**

Łuszczyca jest często występującą, przewlekłą, zapalną chorobą skóry oraz jej przydatków. Uogólniony stan zapalny towarzyszący rozwojowi choroby wpływa również negatywnie na układ stawowy, sercowo-naczyniowy, narządy wydzielania wewnętrznego, narząd wzroku i inne. Choroba ta ujawnia się z podobną częstością u kobiet i mężczyzn, a pierwsze jej objawy mogą pojawić się już w wieku dziecięcym. Znanych jest wiele postaci klinicznych łuszczycy, wynikających z różnorodności objawów chorobowych, ich rozległości oraz lokalizacji i morfologii wykwitów. Choroba ma podłoże autoimmunologiczne i autozapalne, pojawia się częściej u osób predysponowanych genetycznie, a istotą procesu chorobowego jest skrócenie czasu różnicowania keratynocytów z 28 dni do około 2-4 dni. Znanych jest wiele metod leczenia miejscowego i

ogólnego charakteryzujących się różną skutecznością, w zależności od, np. postaci klinicznej łuszczycy, rozległości i aktywności procesu chorobowego, obecności chorób współistniejących. Terapia spersonalizowana (zindywidualizowana) chorych na łuszczycę wymusza poszukiwanie odpowiednich markerów klinicznych i laboratoryjnych pozwalających, m.in. na wybór optymalnego leczenia dla danego pacjenta, ułatwiających rokowanie co do ewentualnej skuteczności terapii i szacowanie ryzyka nawrotu procesu chorobowego. O ile ocena kliniczna (makroskopowa) efektów zastosowanego leczenia jest dobrze poznana i szeroko stosowana w praktyce klinicznej (skale PASI, BSA, DLQI, PGA), cały czas poszukiwane są swoiste markery immunologiczne, biochemiczne i molekularne pozwalające na dobór optymalnego leczenia i monitorowania jego efektywności. Dotychczas przeprowadzone badania wskazują na możliwość zastosowania metaloproteinaz (MMPs) i ich tkankowych inhibitorów (TIMPs), jako wspomnianych wyżej markerów w przewlekłych dermatozach zapalnych, w tym łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów. Mając na uwadze przedstawione informacje, temat badań podjęty przez Doktorantkę jest bardzo ciekawy i aktualny.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska jest cyklem publikacji powiązanych tematycznie. Materiał do analizy stanowi pięć prac (cztery oryginalne i jedna pogładowa) przedstawiające aktualne poglądy na temat metaloproteinaz oraz ich inhibitorów tkankowych w patogenezie i procesie terapeutycznym łuszczycy oraz wyniki badań własnych w przedmiotowej tematyce. Doktorantka jest pierwszym autorem wszystkich pięciu publikacji. Podczas przygotowania rozprawy zachowano logiczną kolejność załączonych prac, w których na wstępie omówiono budowę i funkcje poszczególnych metaloproteinaz i ich inhibitorów tkankowych, następnie przedyskutowano wyniki badań własnych dotyczących aktywności MMPs i TIMPs u chorych na łuszczycę w różnym stopniu aktywności i rozległości procesu chorobowego oraz podczas fototerapii z zastosowaniem NB UVB311nm. Pierwsza publikacja zatytułowana

„Znaczenie metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej i ich tkankowych inhibitorów w patogenezie i fototerapii łuszczycy” ukazała się w czasopiśmie *Dermatologia Estetyczna* (MNiSW=4). Publikacja ta jest opracowaniem poglądowym, w którym Doktorantka opisuje diagnostykę łuszczycy, strukturę i funkcje MMPs i TIMPs oraz rolę tych białek w patogenezie łuszczycy, a także wpływ fototerapii na ich aktywność.

Druga publikacja zatytułowana „Therapy of psoriasis with narrowband ultraviolet-B light influences plasma concentrations of MMP-2 and TIMP-2 in patients,, została wydrukowana w czasopiśmie *Therapeutics and Clinical Risk Management* (MNiSW=20, IF=1.903). Na podstawie przeprowadzonych badań Autorka wykazała, że:

- wysokie stężenie MMP-2 u chorych na łuszczycę oraz obniżenie jego stężenia po efektywnej fototerapii NB UVB311nm świadczą o udziale tego enzymu w patogenezie choroby,
- MMP-2 wydaje się być dobrym biomarkerem przebiegu klinicznego łuszczycy.

Trzecia publikacja pod tytułem „Narrowband ultraviolet-B light treatment changes plasma concentrations of MMP-3, MMP-9 and TIMP-3 in psoriatic patients” ukazała się w czasopiśmie *Therapeutics and Clinical Risk Management* (MNiSW=20, IF=1.903), a przeprowadzone przez Doktorantkę badania pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków:

- MMP-3, MMP-9 i TIMP-3 odgrywają istotną rolę w patogenezie łuszczycy i podczas ustępowania zmian chorobowych,
- określanie stężeń tych białek może mieć wartość prognostyczną.

W czwartej pracy „Influence of narrowband ultraviolet-B phototherapy on plasma concentration of matrix metalloproteinase-12 in psoriatic patients”, która ukaże się w czasopiśmie *Advances in Dermatology and Allergology* (MNiSW=15, IF=1.342), Autorka wykazała, że obniżona ekspresja MMP-12 u chorych na łuszczycę może stymulować angiogenezę, która prowadzi do rozwoju i uogólniania się łuszczycowych wykwitów skórnych.

Ostatnia publikacja zatytułowana „ROC analysis of selected matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in psoriatic patients” zostanie opublikowana w czasopiśmie *Advances in Dermatology and Allergology* (MNiSW=15, IF=1.342). Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka wykazała, że oznaczenie stężenia TIMP-3 może mieć znaczenie we wczesnej diagnostyce łuszczycy.

Całkowita punktacja IF zgłoszonych do recenzji artykułów stanowiących materiał do napisania rozprawy doktorskiej wynosi 6.490, co świadczy o wysokiej wartości merytorycznej ocenianych publikacji i pozwala na dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Pomijając nieliczne uwagi edytorskie (np. brak wykazu skrótów) oraz dotyczące poprawnej pisowni, nie dopatrzyłem się większych błędów merytorycznych i metodycznych. Mam jedynie dwie małe uwagi:

1. W tytule rozprawy doktorskiej proponuję uzupełnić informację na temat fototerapii o NB UVB311nm, gdyż wszystkie poddane ocenie publikacje dotyczyły badania tej długości fali promieniowania ultrafioletowego.
2. Doktorantka wielokrotnie podkreśliła możliwość zastosowania oznaczeń wybranych MMPs i TIMPs w diagnostyce łuszczycy. Uważam, że diagnostyka histopatologiczna jest wystarczająco czułą i swoistą metodą diagnostyki łuszczycy, a w celu określenia możliwości wykorzystania badanych przez Doktorantkę białek enzymatycznych należałoby porównać stężenia tych substancji u chorych na łuszczycę oraz inne dermatozy, które należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej łuszczycy.

Powyższe uwagi nie umniejszają wartości pracy, która pod względem merytorycznym jest wartościowa. Metody zastosowane we wszystkich publikacjach, opracowanie statystyczne uzyskanych wyników oraz przeprowadzona dyskusja nie budzą moich zastrzeżeń. Ogólnie oceniam rozprawę doktorską mgr Edyty Katarzyny Głazewskiej pozytywnie. Pełna realizacja

postawionego celu oparta o analizę materiału badawczego, poprawne zastosowanie metod badawczych i testów statystycznych, swobodne poruszanie się w zakresie tematyki realizowanego tematu, wskazują, że Doktorantka jest osobą potrafiącą zaplanować i przeprowadzić badanie naukowe, sformułować wnioski i poprawnie omówić uzyskane wyniki.

Rozprawa odpowiada warunkom określonym w Ustawie z dnia 14.03.2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz.U. nr. 65 poz. 595) z późniejszymi zmianami, jak również § 6.3 Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 3.10.2014 roku. W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie mgr Edyty Katarzyny Głazewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

9197298
dr hab. n. med. **Rafał Czajkowski**
prof. UMK
specjalista
dermatolog-wenerolog