



## OCENA

### **Rozprawy doktorskiej lek. med. Aleksandry Wieczorek**

#### **pt. „Ekspresja receptorów opioidowych w skórze chorych ze świądem mocznicowym”**

Przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską lekarz medycyny Aleksandry Wieczorek pt. „Ekspresja receptorów opioidowych w skórze chorych ze świądem mocznicowym” oceniam wysoko. Doktorantka podjęła się badań nad rolą receptorów opioidowych w patogenezie świądu mocznicowego, który stanowi poważny problem medyczny u chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek leczonych hemodializami.

Świąd będący rodzajem czucia powierzchniowego, definiowany jako nieprzyjemne odczucie prowadzące do drapania, dotyczy około 9% ogólnej populacji. Jest on najczęstszym objawem występującym w chorobach skóry, zwłaszcza w atopowym zapaleniu skóry, wyprysku, pokrzywce czy łuszczycy. Przewlekły świąd może towarzyszyć różnym chorobom ogólnoustrojowym m.in. przewlekłej niewydolności nerek, chorobom wątroby, cukrzycy, procesom nowotworowym, chorobom neurologicznym oraz endokrynologicznym. Objaw ten wpływa na pogorszenie jakości życia, często uniemożliwia wykonywanie pracy zawodowej, zakłóca jakość snu, doprowadzając do przewlekłego zmęczenia i stanów depresyjnych. Świąd jest bardzo częstą dolegliwością u chorych ze skrajną niewydolnością nerek, występującą u około 40-70% chorych wymagających dializoterapii. Patogeneza świądu mocznicowego nie została dotychczas w pełni wyjaśniona.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. med. Aleksandry Wieczorek składa się z 112 stron maszynopisu i ma typowy układ dla tego typu opracowań. Składa się ze wstępu, założeń i celów pracy, materiału i metod, wyników badań, ich omówienia (dyskusji), wniosków, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz bibliografii.

W opracowanym starannie wstępie Doktorantka wprowadza czytelnika w tematykę podjętego problemu badawczego, przedstawiając aktualny stan wiedzy dotyczącej świądu mocznicowego. Lek. med. Aleksandra Wieczorek zwraca uwagę, że patogeneza świądu mocznicowego jest wieloczynnikowa i trudna do wyjaśnienia. Zarówno zaburzenia eliminacji produktów przemiany materii (mocznik, sól), jak i zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, układu immunologicznego, opioidowego, przewlekły stan zapalny czy suchość skóry stanowią potencjalne czynniki, które mogą wpływać na rozwój świądu nerkopochodnego. Co istotne, świąd mocznicowy jest oporny na preparaty antyhistaminowe, które są skuteczne w leczeniu innych rodzajów świądu. Badania ostatnich lat wskazują na korzystne działanie agonistów i antagonistów receptorów opioidowych w leczeniu świądu różnego pochodzenia, w tym świądu mocznicowego. W związku z tym zwrócono uwagę na układ opioidowy i możliwy jego udział w patogenezie świądu występującego u chorych na przewlekłe choroby nerek. Ekspresję receptorów opioidowych oraz wytwarzanie endogennych peptydów opioidowych stwierdzono nie tylko w ośrodkowym układzie nerwowym lecz także na obwodzie m.in. w skórze. Dotyczy to zakończeń nerwowych w naskórku i skórze właściwej, keratynocytów, melanocytów, fibroblastów oraz komórek jednojądrowych występujących w skórze. Badania dotyczące ekspresji receptorów opioidowych w skórze przeprowadzano dotychczas w warunkach *in vitro* na kulturach keratynocytów i fibroblastów, pochodzących ze skóry osób zdrowych oraz chorych na atopowe zapalenie skóry i łuszczycę. Lek. med. Aleksandra Wieczorek szeroko omawia patofizjologię świądu oraz przedstawia szczegółowo endogenne układy opioidowe składający się z endogennych peptydów opioidowych oraz receptorów opioidowych: mu, kappa i delta. Z danych literaturowych wynika, że aktywacja receptora mu prawdopodobnie indukuje świąd, natomiast pobudzenie receptora kappa wykazuje efekt supresyjny. W okresie ostatnich lat wykazano, że agoniści receptora opioidowego kappa powodują redukcję świądu różnego pochodzenia, co znalazło zastosowanie w terapii przewlekłego świądu. Obszerny wstęp stanowi wyczerpujące wprowadzenie Czytelnika do badań własnych Doktorantki.

Wychodząc ze słusznego założenia, że zaburzenia homeostazy obwodowego endogennego układu opioidowego w skórze mogą odgrywać rolę w inicjowaniu i modelowaniu świądu mocznicowego występującego u chorych z przewlekłą chorobą nerek lek. med. Aleksandra Wieczorek podjęła własne badania, których celem było uzyskanie odpowiedzi na pytania:

1. Czy występuje różnica dotycząca ekspresji receptorów opioidowych mu i kappi w skórze pomiędzy grupą chorych dializowanych, u których występuje świąd mocznicowy a grupą chorych dializowanych nie odczuwających świądu?
2. Czy występuje zależność pomiędzy obecnością i ekspresją receptorów opioidowych a nasileniem świądu mocznicowego?
3. Czy ekspresja receptorów opioidowych mu i kappi zależy od wieku, płci i czasu trwania hemodializoterapii?

Przedstawione powyżej cele pracy Doktorantka ujęła w 3 punktach. Do badań nad ekspresją receptorów opioidowych w skórze chorych ze skrajną niewydolnością nerek Doktorantkę skłonił fakt, że nie opisano dotąd badań porównujących ekspresję receptorów opioidowych mu i kappi w skórze chorych na przewlekłą chorobę nerek leczonych przewlekłymi hemodializami. W uzasadnieniu celowości podjętych badań lek. med. Aleksandra Wiczorek słusznie nadmienia, że obecnie brak dobrych efektów leczenia przeciwświądowego w tej grupie chorych. Zdaniem Recenzenta podjęte przez lek. med. Aleksandrę Wiczorek problemy badawcze są bardzo ważne z punktu widzenia patogenezy świądu mocznicowego, której poznanie może mieć dalsze implikacje terapeutyczne. Zatem zaplanowane przez Doktorantkę badania można uznać za w pełni uzasadnione, aktualne, a przede wszystkim nowatorskie.

Materiał i metody zostały opracowane w sposób szczegółowy. Badaniem objęto 41 osób chorych na przewlekłą niewydolność nerek w stadium V, leczonych hemodializami, z których 21 zgłaszało świąd mocznicowy, a pozostałych 20 nie odczuwało tego objawu. Co istotne, wszyscy chorzy podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu, którego projekt został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Lek. med. Aleksandra Wiczorek dokonała wnikliwej oceny stanu klinicznego chorych. Nasilenie świądu oceniła za pomocą wizualnej skali analogowej VAS. W celu zobrazowania badanych receptorów opioidowych w skórze zastosowała technikę immunohistochemiczną, zaś stopień ekspresji receptorów mu i kappi oceniła według pięciostopniowej skali Likerta. Analiza statystyczna uzyskanych wyników została przeprowadzona za pomocą testów U Mann'a-Whitney'a, Chi-kwadrat, korelacji Spearmana i korelacji Pearsona z zastosowaniem programu STATISTICA wersja 12. Zdaniem Recenzenta Doktorantka w pełni uzasadniła celowość podejmowanych przez siebie badań i zaplanowała je w sposób prawidłowy. Zastosowane metody badawcze pozwalały na realizację zaplanowanych celów pracy.

Wyniki przeprowadzonych badań lek. med. Aleksandra Wieczorek opisała w sposób przejrzysty i graficznie przedstawiła najistotniejsze z nich w postaci tabel i rycin. Rozprawa zawiera łącznie 15 tabel i 23 ryciny. Uzyskane wyniki poddano wnikliwej, nie budzącej zastrzeżeń analizie statystycznej. Badania własne Doktorantki potwierdziły ekspresję receptorów mu i kappa w skórze chorych na przewlekłą niewydolność nerek leczonych hemodializami. Okazało się również, że ekspresja receptorów opioidowych kappa w skórze chorych ze świądem mocznicowym jest istotnie obniżona w porównaniu do obserwowanej u chorych hemodializowanych bez świądu. Co więcej, im bardziej nasilony świąd tym bardziej ekspresja receptora opioidowego kappa była niższa. Natomiast ekspresja receptorów opioidowych mu w skórze chorych hemodializowanych nie wykazywała istotnych różnic w zależności od obecności i nasilenia świądu mocznicowego. Są to wyniki szczególnie interesujące i istotne, gdyż dotychczas nie pojawiły się publikacje dotyczące badań nad ekspresją endogennego układu opioidowego w skórze chorych zarówno ze świądem mocznicowym, jak i bez świądu leczonych hemodializami. Rozprawa doktorska lek. med. Aleksandry Wieczorek jest więc pierwszym opracowaniem poruszającym to zagadnienie.

O dojrzałości naukowej Doktorantki świadczy krytyczna ocena wyników badań własnych oraz ostrożna ich interpretacja w świetle najnowszych doniesień literaturowych przedstawiona w dyskusji. Dotyczy ona szczególnie badań nad rozmieszczeniem receptora opioidowego mu, którego obecność lek. med. Aleksandra Wieczorek stwierdziła w naskórku, w obu grupach badanych chorych, zarówno ze świądem mocznicowym, jak i bez świądu mocznicowego. Doktorantka nie przywiązuje większej wagi do nieznacznie wyższej ekspresji receptora mu w grupie chorych ze świądem niż w grupie bez świądu. Jej zdaniem w świetle sprzecznych i skąpych danych literaturowych dotyczących wpływu receptora mu na świąd, ocena jego udziału w patogenezie świądu mocznicowego wymaga dalszych badań opartych na większej liczbie chorych. Wykazanie przez lek. med. Aleksandrę Wieczorek, że stopień ekspresji receptora opioidowego kappa jest istotnie niższy w grupie chorych dializowanych ze świądem mocznicowym niż u chorych bez świądu oraz stwierdzenie ujemnej korelacji ekspresji receptora kappa z nasileniem świądu, stanowi mocny argument potwierdzający udział tego receptora w modulowaniu świądu mocznicowego. Jako Recenzent uważam, że jest to najważniejsze odkrycie Doktorantki wynikające bezpośrednio z przeprowadzonych przez nią badań. Zdaniem lek. med. Aleksandry Wieczorek stwierdzony brak zależności pomiędzy ekspresją receptorów opioidowych mu i kappa w skórze a płcią badanych może być związany z małą liczebnością analizowanej grupy chorych. Doktorantka krytycznie odnosi się do

uzyskanych wyników dotyczących związku pomiędzy czasem trwania hemodializoterapii a ekspresją receptora opioidowego  $\mu$ , pomimo uzyskania statystycznie znamiennej wartości. W świetle nielicznych i rozbieżnych doniesień, dotyczących roli obwodowego układu opioidowego w patogenezie świądu, Doktorantka słusznie zauważa, że uzyskane przez nią wyniki, oparte na stosunkowo nielicznej grupie chorych, nie upoważniają jej do wysunięcia wniosków dotyczących związku pomiędzy ekspresją receptorów opioidowych a płcią chorych i czasem trwania hemodializoterapii. Lek. med. Aleksandra Wieczorek uważa, że poczynione przez nią obserwacje kliniczne mogą stanowić motywację do podejmowania kolejnych badań nad problemem świądu mocznicowego. Doktorantka zwraca również uwagę na praktyczny wymiar poruszanego zagadnienia, bowiem dokładne poznanie patogenezы świądu mocznicowego może w sposób istotny przyczynić się do opracowywania nowych metod terapeutycznych.

Na podstawie uzyskanych wyników lek. med. Aleksandra Wieczorek sformułowała 4 wnioski, które pod względem treści odpowiadają celom pracy, co świadczy o umiejętności przeprowadzania badań naukowych przez Doktorantkę. W opinii Recenzenta najbardziej istotne są wnioski dotyczące udziału receptorów opioidowych kappa w patogenezie świądu mocznicowego u chorych przewlekle hemodializowanych. Wynikające z przeprowadzonych badań oraz wnikliwej dyskusji spostrzeżenie, że ocena zależności pomiędzy ekspresją receptorów opioidowych w skórze a płcią chorych i czasem trwania hemodializoterapii wymaga dalszych badań przeprowadzonych w oparciu o większą grupę chorych mogłoby zdaniem Recenzenta stanowić kolejny wniosek.

Rozprawę zamykają zwięzłe streszczenie w języku polskim i angielskim oraz obszerne piśmiennictwo, obejmujące 148 pozycji. Praca jest napisana bardzo dobrą polszczyzną z niewielką ilością błędów edytorskich. Z obowiązku Recenzenta muszę jednak wspomnieć, że brak jest wykazu skrótów używanych w pracy, który znacznie ułatwia czytanie rozprawy. W tabeli 4 w odniesieniu do stopnia nasilenia ekspresji Doktorantka powinna zastosować wyrażenie „bardzo silna ekspresja” zamiast „bardzo ekspresja”. Są to uwagi marginesowe, które nie wpływają na wysoką ocenę pracy. Układ rozprawy jest przejrzysty, a ujęcie tematu rzeczowe. Zarówno wstęp, jak i omówienie wyników badań oparte są na aktualnym i dobrze dobranym pod względem merytorycznym piśmiennictwie.

Podsumowując, rozprawa doktorska lek. med. Aleksandry Wieczorek wskazuje na staranne i rzetelne przeprowadzenie badań nad rolą obwodowego układu opioidowego w patogenezie

świądu mocznicowego. Jest to bardzo cenna pozycja zarówno pod względem poznawczym, jak i praktycznym. Doktorantka wykazała się głęboką znajomością problematyki stanowiącej przedmiot rozprawy, zebrała wartościowy materiał kliniczny, poczyniła wiele istotnych obserwacji oraz prawidłowo sformułowała wnioski wynikające z przeprowadzonych badań. Rozprawa dokumentuje, że jest ona dobrze przygotowana do prowadzenia dalszych prac badawczych. Przedłożoną do oceny rozprawę doktorską lek. med. Aleksandry Wieczorek oceniam wysoko. Rozprawa pt. „Ekspresja receptorów opioidowych w skórze chorych ze świądem mocznicowym” w pełni spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim (określane w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych tytułach naukowych oraz o stopniach i tytułach w zakresie sztuki i § 6.3 Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 30.10.2015 r.). Mam więc zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu pozytywną ocenę rozprawy wraz z wnioskiem o dopuszczenie lek. med. Aleksandry Wieczorek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. Magdalena Lange