

Dr hab.med Beata Kręcisz, prof. UJK  
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu  
Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach  
Klinika Dermatologii  
Wojewódzkiego Szpitala Zespołonego w Kielcach  
Ul. Radiowa 7  
Kielce

Kielce 8.05.2017 r.

**RECENZJA**  
**Pracy doktorskiej lekarz Magdaleny Marii Dębickiej**  
**pt. Profil interleukin pozapalnych (IL-1, IL-17, IL-23, IL-36)**  
**w krostkowicy doni i stóp**

**Promtor: prof. dr hab.med. Joanna Maj**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska porusza istotny klinicznie problem dotyczący krostkowicy dłoni i stóp (pustulosis palmoplantaris -PPP). Choroba o niejasnej pozycji nozologicznej i etiologii, przebiegu przewlekłym, trudno poddająca się klasycznym formom terapii i powodująca znaczne obniżenie jakości życia. Część badaczy umieszcza ją w spektrum łuszczycy, inni wskazują na mnogie odrębności kliniczne, genetyczne i immunopatologiczne i wyodrębniają PPP jako samodzielną jednostkę chorobową. Schorzenie dotyczy osób, głównie kobiet, w wieku ok. 50 lat i ze względu na lokalizację, a zwłaszcza w obrębie rąk, oraz ograniczone możliwości terapeutyczne, zmusza niekiedy do rezygnacji z uprawianego zawodu i poszukiwania nowych źródeł utrzymania. Charakter zmian skórnych oraz wiek chorych powodują, że możliwości podjęcia nowej pracy są bardzo ograniczone. A zatem oprócz aspektów kliniczno-terapeutycznych dochodzi również bardzo istotny problem społeczny.

Tak więc podjęcie tematu badawczego, celem którego jest lepsze poznanie etiopatogenezy schorzenia co w przyszłości może spowodować wdrożenie nowych skuteczniejszych metod leczniczych jest w pełni uzasadnione.

Projekt badawczy uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (nr opinii KB-142/2015).

## **I. Struktura rozprawy doktorskiej**

Recenzowana rozprawa doktorska ma typową dla tego rodzaju dysertacji strukturę. Liczy 131 stron bez załączników, 61 tabel i 13 rycin. Rozdziały główne takie jak: Wstęp, Materiał i Metody, Wyniki badań, podzielone są na tematyczne podrozdziały co czyni pracę przejrzystą i ułatwia jej lekturę. Wykaz cytowanego piśmiennictwa obejmuje 225 pozycji starannie dobranych do tematyki badań. Wstęp poprzedzony jest spisem treści oraz wykazem stosowanych skrótów. Praca zawiera również aneks, w którym zamieszczono 3 załączniki: 1) wzór informacji pisemnej o badaniu dla pacjentów, 2) oświadczenie badanego –zгода na udział w badaniach, 3) oświadczenie badanego – zgoda na przetwarzanie danych.

W ocenie redakcyjnej należy podkreślić wysoką staranność edytorską. Język recenzowanej rozprawy jest precyzyjny i logiczny co ma ogromne znaczenie w jasnym opisywaniu złożonych mechanizmów etiopatogenetycznych badanego schorzenia.

## **II. Charakterystyka i ocena merytoryczna rozprawy doktorskiej**

Pracę otwiera **Wstęp**, składający się z 10 podrozdziałów, w którym Doktorantka formułuje problem badawczy oraz dokonuje szczegółowego przeglądu dotychczasowej wiedzy związanej z krostkowicą dłoni i stóp rozważając: pozycję nozologiczną PPP, różnorodne nazewnictwo tej choroby przyjmując jednocześnie, że w recenzowanej pracy będzie używana nazwa krostkowica dłoni i stóp , epidemiologię i etiopatogenezę PPP z uwzględnieniem: a) podłoża genetycznego, b) roli nikotyny i układu cholinergicznego, 3) podłoża immunologicznego. We wstępie znajduje się

również opis obrazu klinicznego i histologicznego PPP. W **podpunkcie 2.8** zamieszczono podsumowanie dotychczasowych rozważań wskazujących **na związek PPP z łuszczycą** a w **podpunkcie 2.9** wskazano **różnice pomiędzy PPP a łuszczycą**, co bardzo uporządkowuje czytelnikowi przytoczony stan wiedzy. W dalszej części wstępu Doktorantka dokonała charakterystyki interleukin i ich roli w organizmie człowieka ze szczególnym uwzględnieniem interleukin pozapalnych IL-1, IL-17, IL-23 i IL-36 mogących odgrywać rolę w procesach immunologicznych inicjujących i podtrzymujących stan zapalny w PPP.

### **Założenia i cele pracy**

W recenzowanej pracy założono, że w patogenezie krostkowicy dłoni i stóp oraz w procesach immunologicznych inicjujących i podtrzymujących stan zapalny towarzyszący chorobie mogą odgrywać rolę interleukiny prozapalne, takie jak IL-1, IL-17, IL-23, IL-36. Interleukiny te mogłyby być markerami laboratoryjnymi, jak również parametrami pozwalającymi ocenić aktywność choroby, mieć znaczenie rokownicze, być przydatne w monitorowaniu i modyfikacji leczenia.

Doktorantka sformułowała 4 cele badawcze:

1. Analiza stężenia wybranych interleukin prozapalnych (IL-1, IL-17, IL-23, IL-36) w surowicy krwi chorych z krostkowicą dłoni i stóp.
2. Ocena udziału wybranych interleukin prozapalnych (IL-1, IL-17, IL-23, IL-36) w patomechanizmie krostkowicy dłoni i stóp.
3. Ocena korelacji między stężeniem wyżej wymienionych interleukin prozapalnych a obrazem klinicznym u pacjentów chorujących na krostkowicę dłoni i stóp.
4. Analiza zależności surowicznych stężeń badanych interleukin u chorych na krostkowicę dłoni i stóp z wybranymi parametrami klinicznymi.

Wymienione cele w pełni odpowiadają przyjętym założeniom pracy. Pod względem formalnym oraz merytorycznym nie budzą zastrzeżeń i odpowiadają tytułowi pracy.

### **Zastosowane metody i materiał badawczy**

Podrozdział *Materiał* zawiera informacje na temat grupy badanej i kontrolnej. Osoby z grupy badanej były hospitalizowane w Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w 2015 r. z powodu zaostrzenia przebiegu choroby. Grupę tę stanowiły 52 osoby z PPP (40 kobiet i 12 mężczyzn) w wieku od 23 do 76 lat. Kryteria włączenia do grupy badanej zostały jednoznacznie określone i nie budzą zastrzeżeń. Grupę kontrolną stanowiło 36 zdrowych osób, w tym 22 kobiety i 14 mężczyzn. Niestety w tym miejscu nie podano wieku osób jak również kryteriów włączenia lub wykluczenia z grupy kontrolnej. Sformułowanie „zdrowe osoby” jest zbyt w tym przypadku ogólne.

W podrozdziale *Metody badań* szczegółowo opisano zastosowaną metodykę badania obejmującą: badanie podmiotowe i badanie przedmiotowe z jednoczesną oceną stopnia nasilenia zmian skórnych i paznokciowych przy użyciu wskaźnika PPPASI (*Palmoplantar Pustular Psoriasis Area Severity Index*). Schemat obliczania wskaźnika przedstawiono w tabeli. W badaniu podmiotowym uwzględniono między innymi: czynniki indukujące pierwszy wysiew zmian skórnych, czynniki zaostrzające chorobę (w tym stres psychiczny i choroby infekcyjne), dotychczasowe leczenie. Ponadto uzyskano informacje odnośnie chorób przebytych, towarzyszących, chorób występujących w rodzinie, stosowanych używek (w przypadku palenia tytoniu obliczano liczbę paczkolet). U każdego pacjenta określono wskaźnik BMI. Ponadto w celu oznaczenia stężenia wybranych interleukin uczestnikom badania pobrano 5,5 ml krwi żyłnej.

Stężenie cytokin prozapalnych oznaczano metodą reakcji immunoenzymatycznej ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) używając

gotowych zestawów ELISA Quantikine®(R&D Systems®, USA) oraz EIAab® (Wuchan, China).

Badanie wszystkich cytokin wykonano zgodnie z protokołami producentów odczynników i zasadami dobrej praktyki laboratoryjnej a szczegółowe składy zestawów dla poszczególnych oznaczeń zostały zamieszczone w tabelach. Podsumowując przedstawiona metodyka oraz przyjęte metody analizy statystycznej nie budzą zastrzeżeń.

## **Rozdział Wyniki**

Całość wyników poddano analizie statystycznej z wykorzystaniem pakietu oprogramowania Statistica 12.0 (Statsoft, Kraków).

W kontekście przyjętych celów badania na szczególną uwagę zasługuje wykazanie że:

- stężenia badanych interleukin (IL-1, IL-17, IL-23, IL-36) w surowicy chorych na krostkowicę dłoni i stóp były wyższe niż w grupie kontrolnej osób zdrowych, jednak tylko w przypadku IL-17 różnica w wartości badanego parametru była statystycznie istotna ( $p < 0,001$ ). Stężenie IL-17 w surowicy chorych na krostkowicę dłoni i stóp wyniosło średnio  $128,7 \pm 295,4$  pg/ml, podczas gdy stężenie to w grupie kontrolnej wynosiło średnio  $9,1 \pm 3,3$  pg/ml.

- istnieje znamienne statystycznie korelacja pomiędzy stężeniem IL-17 w surowicy chorych na krostkowicę dłoni i stóp i nasileniem choroby (PPPASI) ( $p < 0,01$ ,  $r = -0,36$ ). Związek pomiędzy tymi cechami był odwrotnie proporcjonalny, im wyższa wartość PPPASI tym niższe w surowicy stężenie IL-17.

Ponadto zaobserwowano:

- istotną statystycznie, na poziomie istotności  $p = 0,02$ , korelację pomiędzy wiekiem pacjentów a stężeniem IL-23 ( $r = 0,33$ ),

- istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy IL-17 i IL-23 w surowicy chorych na krostkowicę dłoni i stóp a współczynnikiem BMI (kolejno  $r = 0,31$ ,  $p = 0,02$ ;  $r = 0,28$ ,  $p = 0,05$ ).

- znamiennej statystycznie korelację pomiędzy stężeniem IL-36 w surowicy chorych na krostkowicę dłoni i stóp i nałogiem palenia papierosów ( $p < 0,01$ ,  $r = -0,41$ ).

- wykazano istotną statystycznie korelację między IL-17 a IL-23 ( $p < 0,001$ ,  $r = 0,62$ ).

Uzyskane wyniki w pełni korespondują z przyjętymi celami i znajdują odzwierciedlenie w sformułowanych przez Doktorantkę wnioskach.

### **Rozdział Omówienie Wyników Badań i Dyskusja**

W rozdziale tym liczącym 16 stron Doktorantka dokonała omówienia uzyskanych wyników badań i odniesienia ich do wyników innych autorów. Wskazując jednocześnie, że piśmiennictwo światowe a zwłaszcza krajowe jest w tym zakresie dość ograniczone a publikowane dane rozbieżne. Pod koniec dyskusji Doktorantka podkreśliła, że dokonane przez nią liczne analizy i korelacje badanych parametrów i stężeń surowczych wybranych interleukin prozapalnych nie były dotychczas przedmiotem doniesień. Za najistotniejsze osiągnięcie tej pracy Doktorantka uznała stwierdzenie istotnego statystycznie podwyższonego stężenia IL-17, co przemawia za udziałem tej cytokiny prozapalnej w patogenezie krostkowicy dłoni i stóp a także może pośrednio wskazywać na udział w indukowaniu i rozwoju choroby patogenów zewnątrzkomórkowych. Ponadto wykazała że czynnikami indukującymi krostkowicę dłoni i stóp jest stres, palenie tytoniu oraz infekcje. Ponadto rozdział zawiera szeroką dyskusję prowadzoną w oparciu o najnowsze, dobrze dobrane piśmiennictwo, dotyczącą łuszczycy w kontekście bardzo złożonych mechanizmów immunologicznych wskazując zarówno podobieństwa jak i różnice z krostkowicą dłoni i stóp

### **III. Podsumowanie i wniosek końcowy**

Reasumując stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lekarz Magdaleny Marii Dębickiej zatytułowana „Profil interleukin pozapalnych (IL-1, IL-17, IL-23, IL-36) w krostkowicy dłoni i stóp” stanowi

cenne i nowatorskie opracowanie naukowe, uzupełniające dotychczasową wiedzę z zakresu etiopatomechanizmów krostkowicy dłoni i stóp. Uzyskane wyniki mogą stać się punktem wyjściowym do dalszych badań mających na celu wdrażanie nowoczesnych i bardziej skutecznych terapii w tej przewlekłej dermatozie.

Drobne uchybienie (brak szczegółowego opisu grupy kontrolnej w podrozdziale *Materiał* przy jednoczesnym zawarciu tych informacji w rozdziale *Wyniki* ) nie wpływa na wysoką ogólną ocenę pracy.

Rozprawa doktorska lekarz Magdaleny Marii Dębickiej zatytułowana „Profil interleukin pozapalnych (IL-1, IL-17, IL-23, IL-36) w krostkowicy dłoni i stóp” spełnia wymogi określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz 595, z późn zm.) Rozporządzenie Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 30 października 2015 r. na stopień doktora nauk medycznych i z pełnym przekonaniem wnioskuję do Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lekarz Magdaleny Marii Dębickiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego w zakresie nauk medycznych. Ponadto wnioskuję o wyróżnienie pracy.

prof. nadzw. dr hab. n. med. **Beata Kręcis**  
specjalista dermatolog - wenerolog  
1508742