

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kaszuba

Łódź, 09.07.2015 r.

Kierownik II Katedry Dermatologii i Kliniki Dermatologii,  
Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej UM w Łodzi  
ul. Kniaziewicza 1/5  
91-347 Łódź

## RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. Kaliny Welz-Kubiak

**pt. „Badania nad patomechanizmem i obrazem klinicznym świądu w liszaju płaskim”.**

Liszaj płaski (LP - *Lichen planus*) jest nieinfekcyjną, przewlekłą dermatozą grudkową o nie w pełni poznanej etiopatogenezie. Poza skórą zmiany najczęściej dotyczą błon śluzowych, a nierzadko schorzenie to prowadzi również do dystrofii paznokci oraz łysienia bliznowaciejącego. Zmianom skórnym z reguły towarzyszy świąd, który jest jednym z najczęstszych i najistotniejszych objawów tej choroby. Jednakże charakterystyka kliniczna świądu i jego patogeneza w liszaju płaskim nadal pozostaje niewyjaśniona. Dlatego też uważam, że podejmując się badań nad świądem w liszaju płaskim Doktorantka zaproponowała temat ambitny i ważny zarówno pod względem poznawczym, jak i praktycznym.

Rozprawa doktorska będąca przedmiotem niniejszej recenzji stanowi jednotematyczny cykl publikacji składający się z trzech artykułów anglojęzycznych opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych.

Pierwsza praca pt.: “*Mediators of pruritus in lichen planus*” została opublikowana w czasopiśmie *Autoimmune Diseases*, a doktorantka jest jej pierwszym autorem. Jest to praca poglądowa omawiająca potencjalne mediatory mogące brać udział w patomechanizmie świądu w liszaju płaskim. Doktorantka szczegółowo opisuje szereg mediatorów i ich receptorów takich jak: interleukina (IL)-31, receptory aktywowane proteazami (PAR – *protease activated receptors*), receptory opioidowe oraz receptory żetonowe (Toll-like), podkreślając ich potencjalny związek z patogenezą liszaja płaskiego oraz świądem. Praca ta stanowi doskonały wstęp do badań prowadzonych przez Doktorantkę, których wyniki zostały opublikowane w dwóch kolejnych pozycjach składających się na rozprawę doktorską. Czytelnik zapoznaje się z najnowszymi odkryciami dotyczącymi świądu i jego powstawania w skórze, a także ma możliwość uzyskania informacji na temat

patogenezy liszaja płaskiego i tych elementów patogenetycznych, które mogą uczestniczyć w powstawaniu świądu. Podkreślenia wymaga fakt, że jest to pierwsza publikacja dotycząca patomechanizmu świądu w liszaju płaskim, w istotny sposób poszerzająca wiedzę z zakresu świądu i stymulująca do dalszych badań naukowych. Pozycja ta nie tylko podsumowuje aktualny stan wiedzy na temat świądu w liszaju płaskim, ale także wyznacza możliwe kierunki badań nad świądem towarzyszącym liszajowi płaskiemu w przyszłości. Praca opatrzona jest 35 pozycjami bibliografii, a cytowane prace są aktualne i prawidłowo dobrane.

Kolejną pozycją wchodzącą w skład rozprawy jest list do redakcji pt.: „*Pruritus differences between psoriasis and lichen planus*”. Praca ta ukazała się w renomowanym czasopiśmie anglojęzycznym *Acta Dermato-Venereologica* o wysokim współczynniku wpływu. Praca ta była też już wielokrotnie cytowana przez innych autorów, co dodatkowo podkreśla jej walory. W omawianej pracy Doktorantka szczegółowo charakteryzuje obraz kliniczny świądu towarzyszącemu łuszczycy i liszajowi płaskiemu. Podkreślone zostają różnice dotyczące między innymi lokalizacji, długości występowania oraz szybkości ustępowania świądu w przebiegu zastosowanej terapii. Zgodnie z wynikami uzyskanymi przez Doktorantkę, u pacjentów z liszajem płaskim świąd występuje u znacznie większego odsetka pacjentów, a także jest bardziej nasilony niż u pacjentów chorujących na łuszczycę. Z drugiej strony w chwili rozpoczęcia leczenia ustępuje zdecydowanie szybciej niż w przypadku łuszczycy. Jest to pierwsza publikacja w piśmiennictwie światowym charakteryzująca świąd w liszaju płaskim i stanowi istotny wkład Doktorantki w rozwój wiedzy dotyczący świądu występującego w przewlekłych dermatozach zapalnych.

Ostatnią publikacją przedstawioną przez doktorantkę jest praca pt.: „*IL-31 is overexpressed in lichen planus but its level does not correlate with pruritus severity*”. Pozycja ta również ukazała się w renomowanym czasopiśmie *Journal of Immunology Research* o współczynniku wpływu  $IF=2,934$ . Doktorantka jest jej pierwszym autorem. We wstępie pracy omówiono szczegółowo potencjalną rolę IL-31 w mediowaniu świądu w liszaju płaskim. W dalszym etapie przedstawiono cel pracy, którym była ocena ekspresji IL-31 w skórze zmienionej chorobowo w przebiegu liszaja płaskiego, a także ocena związku ekspresji tej cytokiny ze świądem towarzyszącym liszajowi płaskiemu. Badanie przeprowadzono w oparciu o metodę immunofluorescencyjną na biopsjach skóry pochodzących od 22 pacjentów.

Opis stosowanych metod jest dokładny i nie budzi zastrzeżeń. Autorka w swoich badaniach wykazała, że w obrębie zmian chorobowych w przebiegu liszaja płaskiego ekspresja IL-31 była znacząco większa w porównaniu ze zdrową skórą grupy kontrolnej. Nie stwierdzono

natomiast istotnej zależności pomiędzy ekspresją IL-31, a nasileniem świądu. Ekspresja IL-31 nie wpływała również w istotnym stopniu na żadną z klinicznych cech świądu ocenianych w badaniu. Dyskusja nad wynikami zastała przeprowadzona przez doktorantkę w sposób przejrzysty i ciekawy. Doktorantka podkreśliła wagę swoich obserwacji, jednocześnie pozostając krytyczną w odniesieniu do liczebności analizowanej populacji chorych oraz zastosowanej metody półilościowego oznaczenia ekspresji IL-31 za pomocą immunofluorescencji. W pracy zacytowano 31 aktualnych pozycji bibliograficznych. Cytowane prace ukazały się w renomowanych czasopismach, a bibliografia została prawidłowo przygotowana i dobrana. Otrzymane wyniki uważam za bardzo wartościowe i wnoszące istotny wkład w dotychczasową wiedzę na temat patogenezy świądu w liszaju płaskim.

Pod względem edytorskim przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska przygotowana została starannie w sposób typowy dla tego typu opracowań. Zawiera trzy publikacje stanowiące jednolity cykl tematyczny, a także załączniki, takie jak: opinia właściwej Komisji Bioetycznej, wykaz dorobku naukowego Doktorantki, oświadczenia współautorów publikacji, które potwierdzają że lek. Kalina Welz-Kubiak odegrała kluczową rolę na wszystkich etapach ich powstawania.

Podsumowując uważam, że przedstawiony do recenzji cykl publikacji stanowi istotny i nowatorski wkład Doktorantki w rozwój wiedzy w zakresie badań nad świądem, znacząco poszerzając naszą wiedzę na temat tego objawu u pacjentów chorujących na liszaj płaski. Warto podkreślić, że badania Doktorantki są pierwszymi dostępnymi w piśmiennictwie opracowaniami dotyczącymi świądu w tej jednostce chorobowej. Uzyskane wyniki badań spełniają kryteria odkrycia naukowego, które może posłużyć do uzyskania stopnia doktora nauk medycznych.

Z pełnym przekonaniem wnioskuję zatem do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wysoka merytoryczna ocena rozprawy oraz rzetelność analizy skłaniają mnie również do wystąpienia z wnioskiem do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lekarz Kaliny Welz-Kubiak.

KIEROWNIK  
II Katedry Dermatologii  
i Kliniki Dermatologii,  
Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

prof. dr hab. n. med. Andrzej Kaszuba