



OCENA

rozprawy doktorskiej lek. Karoliny Kopeć-Pyciarz

pt.: „Zastosowanie autofluorescencji skórnej w ocenie ryzyka sercowo- naczyniowego
u chorych na łuszczycę”

Łuszczycza zwykła postrzegana jest obecnie jako przewlekła, uwarunkowana genetycznie, ogólnoustrojawa choroba zapalna przebiegająca z zajęciem skóry. Częstość występowania łuszczycy szacowana jest na 1-3% populacji światowej. Istotę choroby stanowi wzmożona i nieprawidłowa proliferacja naskórka, manifestująca się klinicznie występowaniem złuszczających się wykwitów grudkowych, zlewających się zwykle w różnej wielkości ogniska, co powoduje dużą różnorodność obrazu morfologicznego tej dermatozy. W patogenezie łuszczycy, oprócz uwarunkowań genetycznych, uwzględnia się również udział mechanizmów immunologicznych, autoimmunologicznych, zmian naczyniowych oraz wpływ mediatorów układu nerwowego. W zapoczątkowaniu i utrzymywaniu się zmian łuszczycowych niewątpliwie biorą udział cytokiny prozapalne wytwarzane przez keratynocyty, limfocyty i mastocyty oraz neuropeptydy uwalniane głównie z zakończeń nerwów czuciowych skóry. Na rozwój łuszczycy mają również wpływ czynniki środowiskowe, takie jak: infekcje, leki, używki oraz stres emocjonalny, które nierzadko prowokują wysiew zmian chorobowych.

Badania ostatnich lat dowodzą, że proces zapalny w przebiegu łuszczycy ma charakter ogólnoustrojowy. Wykazano bowiem, że u chorych na tę dermatozę występuje zwiększone ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, podwyższone wykładniki stanu zapalnego oraz wtórne zajęcie narządów wewnętrznych. Badania epidemiologiczne wskazują na częstsze występowanie cukrzycy typu 2, zaburzeń lipidowych, otyłości, zespołu metabolicznego, nadciśnienia tętniczego i miażdżycy u chorych na łuszczycę. Metaanaliza badań obserwacyjnych pokazuje, że łuszczycza o umiarkowanym i ciężkim przebiegu klinicznym wiąże się z podwyższonym ryzykiem zawału serca i udaru mózgu.

Z najnowszych danych literaturowych wynika, że końcowe produkty glikacji białek i lipidów (advanced glycation end products, AGEs), powstające w przebiegu hiperlipidemii, hiperglikemii i stresu oksydacyjnego, ulegają akumulacji w skórze chorych na cukrzycę, miażdżycę, otyłość oraz schorzenia serca i nerek. Ponadto dowiedziono, że produkty glikacji AGEs odgrywają rolę w patogenezie miażdżycy. W surowicy chorych na łuszczycę stwierdzono wyższą koncentrację produktów glikacji AGEs niż u osób zdrowych, co może wskazywać na istnienie pewnego związku pomiędzy łuszczycą a miażdżycą i chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Lek. Karolina Kopeć-Pyciarz podjęła się pracy, której celem była ocena skórnej akumulacji końcowych produktów glikacji białek i lipidów w skórze chorych na łuszczycę. Doktorantka wyszła ze słusznego założenia, że również w łuszczycy, w przebiegu której dochodzi do stresu oksydacyjnego, można się spodziewać zwiększonej koncentracji końcowych produktów glikacji AGEs w skórze. Ponadto Doktorantka postawiła sobie za cel ocenę zależności pomiędzy wskaźnikiem skórnej autofluorescencji (*skin autofluorescence*, SAF), służącej do pomiaru akumulacji końcowych produktów glikacji AGEs, a typem łuszczycy, postacią kliniczną, nasileniem choroby oraz laboratoryjnymi wykładnikami stanu zapalnego i zespołu metabolicznego.

W ostatnich latach problem współistnienia i ocena związku pomiędzy łuszczycą a chorobami układu sercowo-naczyniowego pozostaje przedmiotem licznych badań epidemiologicznych, klinicznych i eksperymentalnych. Warto w tym miejscu podkreślić, że leczenie ogólne nasilonych zmian łuszczycowych nierzadko prowadzi do występowania objawów niepożądanych takich jak nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia, która stanowi czynnik ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Zaplanowane przez lek. Karolinę Kopeć-Pyciarz badania nad związkiem pomiędzy skórną akumulacją końcowych produktów glikacji AGEs a postacią kliniczną, nasileniem łuszczycy oraz laboratoryjnymi wykładnikami stanu zapalnego i zespołu metabolicznego uważam za w pełni uzasadnione i aktualne. Dowiedziono bowiem, że końcowe produkty glikacji AGEs wiążą się ze specyficznymi receptorami (RAGE) na powierzchni komórek śródbłonna naczyniowego, monocytów i hepatocytów, stymulując wytwarzanie cytokin, czynników wzrostu i nasilenie stresu oksydacyjnego. Ponadto dane literaturowe potwierdzają, że skórna autofluorescencja SAF stanowi nieinwazyjne narzędzie pomocne w oszacowaniu stresu oksydacyjnego związanego ze stanem zapalnym i hiperglikemią. Skórna autofluorescencja SAF znalazła zastosowanie w licznych badaniach nad chorobami zapalnymi, metabolicznymi oraz autoimmunologicznymi przebiegającymi z zajęciem skóry takimi jak toczeń układowy i twardzina układowa. Nie opublikowano natomiast dotychczas badań dotyczących nieinwazyjnego pomiaru skórnej akumulacji końcowych produktów glikacji białek i tłuszczów AGEs w skórze chorych na łuszczycę. Przesądza to o nowatorskim charakterze podjętych przez Doktorantkę badań.

Rozprawa doktorska, składająca się z 230 stron maszynopisu, ma typowy układ dla tego typu opracowań, zawiera 23 tabele i 39 rycin. Składa się ona ze wstępu, uzasadnienia podjęcia badań wraz z celami pracy i hipotezą badawczą, materiału i metod, wyników badań, omówienia, wniosków, streszczenia, spisu tabel i rycin, piśmiennictwa oraz aneksu.

W obszernym wstępie lek. Karolina Kopeć-Pyciarz wprowadza czytelnika w tematykę podjętego problemu badawczego – przedstawia obraz kliniczny łuszczycy, jej patogenezę oraz omawia czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Doktorantka szczegółowo opisuje rolę śródbłonna naczyniowego w rozwoju procesu miażdżycowego oraz związek łuszczycy z zespołem metabolicznym. W dalszej części wnikliwie zapoznaje ona czytelnika z reakcją glikacji oraz znaczeniem końcowych produktów zaawansowanej glikacji białek i lipidów w stymulowaniu angio- i trombogennych mechanizmów w komórkach śródbłonna, regulowaniu napięcia naczyń oraz pobudzaniu humoralnej i komórkowej odpowiedzi immunologicznej. Następnie Doktorantka przedstawia metody pomiarów końcowych produktów glikacji AGEs, ze szczególnym uwzględnieniem autofluorescencji skórnej SAF, stanowiącej zastosowaną przez nią metodę badawczą. Szczególnie interesujące i bezpośrednio związane z tematyką przeprowadzonych przez Doktorantkę analiz jest omówienie danych literaturowych dotyczących roli końcowych produktów glikacji AGEs w oszacowywaniu stresu oksydacyjnego w przebiegu wielu chorób ogólnoustrojowych. We wstępie lek. Karolina Kopeć-Pyciarz wspomina dość ogólnie o podziale łuszczycy na typ I i II. Podział ten jest dobrze znany i ogólnie akceptowany, niemniej jednak zdaniem Recenzenta powinien być opisany we wstępie dokładniej ze względu na fakt, że jest on uwzględniony w podziale grupy badanej na podgrupy poddawane analizie w dalszych częściach pracy. Opracowany starannie wstęp, oparty na aktualnym, dobrze dobranym pod względem merytorycznym piśmiennictwie stanowi prowadzenie Czytelnika do badań własnych Doktorantki.

Hipoteza badawcza została sformułowana w sposób jasny. Cele pracy lek. Karolina Kopeć-Pyciarz ujęła w 2 szczegółowych punktach i w pełni uzasadniła celowość podejmowanych przez siebie badań. Zostały one zaplanowane prawidłowo.

Kolejny rozdział rozprawy - Materiał i Metody lek. Karolina Kopeć-Pyciarz opracowała w sposób szczegółowy. Doktorantka objęła badaniami 70 pacjentów chorych na łuszczycę zwykłą, którzy byli hospitalizowani w Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii UM we Wrocławiu oraz 59 osób zdrowych, stanowiących grupę kontrolną. Co istotne, wszyscy badani podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu, które zostało zaakceptowane przez Komisję Bioetyczną. Grupę badaną podzielono na podgrupy w zależności od typu łuszczycy i płci chorych. Grupa badana i grupa kontrolna zostały dobrane odpowiednio pod względem liczebności, płci i wieku. Doktorantka w sposób jasny sprecyzowała kryteria włączenia do badania i kryteria wkluczenia oraz dokładnie opisała zastosowane metody badawcze: wywiad, wskaźnik rozległości i nasilenia zmian

łuszczycowych PASI, wskaźnik rozległości zmian BSA, współczynnik masy ciała BMI oraz badania laboratoryjne takie jak: morfologia krwi, stężenie glukozy na czczo, stężenie hemoglobiny glikozylowanej, OB, CRP, lipidogram. Za bardzo wartościowy element tego rozdziału uważam szczegółowy opis pomiaru skórnej autofluorescencji. Przedstawione przez Doktorantkę metody badawcze, w tym również dobrze dobrane testy do przeprowadzenia analizy statystycznej, pozwalają na realizację wszystkich celów pracy.

Wyniki badań zostały przejrzysto opisane i graficznie przedstawione w postaci tabel i rycin. W tabelach V - VIII przedstawiono wyniki analizy porównawczej wartości skórnej fluorescencji u chorych na łuszczycę i w grupie kontrolnej z uwzględnieniem podziału na płeć chorych. Zdaniem Recenzenta ciekawe byłoby również analogiczne porównanie wartości skórnej fluorescencji pomiędzy grupą chorych na łuszczycę typu I i typu II a w grupą kontrolną. W dalszej części wyników oceniono korelację pomiędzy wartością wskaźnika skórnej fluorescencji SAF a nasileniem i rozległością zmian skórnych, wiekiem i płcią chorych, typem łuszczycy, BMI oraz parametrami laboratoryjnymi. Zwraca uwagę mnogość dokonanych analiz, przedstawionych graficznie na 118 rycinach. Podrozdział podsumowanie wyników badań jest bardzo pomocny w ich ocenie i interpretacji. Analiza statystyczna uzyskanych wyników nie budzi zastrzeżeń.

W zwięzłej, rzeczowej dyskusji lek. Karolina Kopeć-Pyciarz omawia wyniki swoich badań. Doktorantka wykazała w nich brak istotnej różnicy pomiędzy wartościami skórnej autofluorescencji u chorych na łuszczycę w porównaniu z osobami grupy kontrolnej. Wyników tych nie można porównać z danymi zawartymi w piśmiennictwie, gdyż badań dotyczących akumulacji końcowych produktów glikacji białek i lipidów w skórze chorych na łuszczycę przeprowadzonych zastosowaną przez lek. Karolinę Kopeć-Pyciarz metodą dotychczas nie opublikowano. Stąd też Doktorantka słusznie zauważa, że w dyskusji odwoływać się może jedynie do doniesień dotyczących związku pomiędzy akumulacją końcowych produktów glikacji AGEs a ryzykiem występowania chorób sercowo-naczyniowych w innych chorobach przewlekłych, zapalnych i metabolicznych. Zwraca ona uwagę na fakt, że w literaturze światowej podkreśla się związek pomiędzy wartością skórnej autofluorescencji SAF a śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych w cukrzycy i przewlekłej chorobie nerek. Doktorantka podejmuje ostrożną próbę interpretacji wyników badań własnych odwołując się do jedynego badania nad akumulacją końcowych produktów glikacji w surowicy chorych na łuszczycę, przeprowadzonego w Śląskim Uniwersytecie Medycznym przez Damasiewicz-Bodzek i wsp., przy czym podkreśla różnice metodologiczne dotyczące sposobu oznaczenia stężenia końcowych produktów glikacji oraz badanego materiału. Zarówno wyniki Doktorantki, jak i analizy przeprowadzone przez wspomnianych badaczy polskich, wskazują na brak korelacji pomiędzy nasileniem i rozległością zmian łuszczycowych a stężeniem końcowych produktów glikacji w skórze i w surowicy chorych na łuszczycę. Za bardzo ciekawą i istotną pod względem praktycznym uważam

sugestię Doktorantki, że warto rozważyć czy stan zapalny skóry w łuszczycy, oceniany wskaźnikami PASI i BSA, odzwierciedla ogólnoustrojowe zmiany związane z aktywnością procesu zapalnego, a tym samym większym ryzykiem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Lek. Karolina Kopeć-Pyciarz słusznie zauważa, że odpowiedź na to pytanie przyniosą dalsze badania przeprowadzone na większej grupie chorych na łuszczycę.

Kolejnym poruszonym w dyskusji problemem jest interpretacja dodatniej korelacji pomiędzy wartością skórnej autofluorescencji SAF a wiekiem i wskaźnikiem BMI chorych na łuszczycę. W oparciu o dane z literatury Autorka twierdzi, że wynik ten może być związany z istnieniem złożonych zaburzeń metabolicznych i przewlekłego stanu zapalnego u chorych na łuszczycę. Dowiedziono bowiem, że mechanizmy zapalne zależne od limfocytów Th1 obserwowane w łuszczycy, miażdżycy i zespole metabolicznym wykazują wiele podobieństw. Ponadto w świetle najnowszych badań otyłość jest czynnikiem ryzyka rozwoju zarówno ciężkiego przebiegu łuszczycy, jak i chorób sercowo-naczyniowych.

Do niewątpliwie interesujących obserwacji Doktorantki zaliczyłabym wykazanie dodatniej korelacji pomiędzy wskaźnikiem skórnej autofluorescencji SAF a stężeniem LDL u chorych na łuszczycę mężczyzn. Lek. Karolina Kopeć-Pyciarz umiejętnie zestawiała uzyskany przez siebie wynik z rozbieżnymi doniesieniami innych autorów. Część badaczy stwierdziła znacząco wyższe stężenia cholesterolu całkowitego, LDL i trójglicerydów w surowicy chorych na łuszczycę, inni nie wykazali związku pomiędzy specyficznym profilem lipidowym a tą dermatozą.

Przeprowadzona przez lek. Karolina Kopeć-Pyciarz dyskusja świadczy o umiejętności krytycznej oceny uzyskanych przez siebie wyników badań i ostrożnej ich interpretacji w świetle najnowszych doniesień literaturowych. Sposób prowadzenia dyskusji dowodzi dojrzałości Autorki oraz głębokiej znajomości teoretycznej omawianych zagadnień.

Na podstawie uzyskanych wyników lek. Karolina Kopeć-Pyciarz sformułowała 5 wniosków. Wnioski 1 – 4 pod względem treści w pełni odpowiadają wszystkim celom pracy, co świadczy o umiejętności planowania i przeprowadzania badań naukowych przez Doktorantkę. Wniosek 5 ma charakter komentarza i zdaniem Recenzenta powinien stanowić zakończenie omówienia. Poczynione uwagi nie umniejszają wartości merytorycznej rozprawy doktorskiej lek. Karoliny Kopeć-Pyciarz. Przeprowadzone przez Doktorantkę badania pokazują, że autofluorescencja skórna może być przydatna do oceny zaburzeń metabolicznych oraz uogólnionego stanu zapalnego u chorych na łuszczycę, a w konsekwencji odgrywać rolę w oszacowywaniu ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego i podejmowaniu działań prewencyjnych u tych chorych. Wyniki i wnioski wypływające z badań Doktorantki posiadają istotne znaczenie w praktyce klinicznej. Stanowią one cenny wkład w poszerzanie wiedzy na temat związku łuszczycy ze złożonymi zaburzeniami metabolicznymi i ryzykiem rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego.

Rozprawę zamykają zwięzłe streszczenie, bardzo dobrze dobrane do tematu pracy, aktualne piśmiennictwo obejmujące 236 pozycji oraz aneks zawierający kwestionariusz danych z wywiadu i wyników badań, kwestionariusze oceny PASI i BSA. Praca jest napisana dobrą polszczyzną z niewielką ilością błędów edytorskich, z których większość poprawiono w załączonym wykazie błędów w druku.

Podsumowując, rozprawa doktorska lek. Karoliny Kopeć-Pyciarz wskazuje na staranne przeprowadzenie badań nad zastosowaniem autofluorescencji skórnej w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na łuszczycę. W całościowej ocenie rozprawy doktorskiej szczególnie wartym podkreślenia jest nowatorski charakter badań. Pracę cechuje rzetelność oraz wysoka wartość merytoryczna. Rozprawa dokumentuje, że Doktorantka jest dobrze przygotowana do prowadzenia dalszych prac badawczych. Przedłożoną do oceny rozprawę doktorską lek. Karoliny Kopeć-Pyciarz oceniam bardzo wysoko. Do takiej oceny skłania mnie fakt, że Doktorantka wykazała się głęboką znajomością problematyki stanowiącej przedmiot rozprawy, zebrała wartościowy materiał kliniczny, posłużyła się nowoczesną metodyką badawczą, poczyniła wiele istotnych obserwacji klinicznych oraz prawidłowo sformułowała wnioski wynikające z przeprowadzonych badań. Rozprawa pt.: „Zastosowanie autofluorescencji skórnej w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na łuszczycę” w pełni spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim (określane w art. 13 Ustawy o Tytułach i Stopniach Naukowych). Mam więc zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu pozytywną ocenę rozprawy wraz z wnioskiem o dopuszczenie lek. Karoliny Kopeć-Pyciarz do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wysoki poziom naukowy rozprawy, nowatorski charakter przeprowadzonych badań oraz istotne znaczenie praktyczne wyników pracy upoważniają mnie do wystąpienia z wnioskiem do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lekarz Karoliny Kopeć-Pyciarz.

Dr hab. med. Magdalena Lange

