



UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU

Wydział Farmaceutyczny
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Akceptuję
Krz

prof. dr hab. n. med. Barbara Zegarska
Katedra Kosmetologii i Dermatologii Estetycznej
CM w Bydgoszczy, UMK w Toruniu
85-067 Bydgoszcz, ul. Jagiellońska 13-15
e-mail: bzegarska@cm.umk.pl
tel. (52) 585 34 24

Bydgoszcz 17.07. 2023.

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Magdaleny Katarzyny
Maciejewskiej pt. „Nowe biomarkery zaburzeń mikrokrążenia w
twardzinie układowej”.**

Choroby tkanki łącznej mają charakter przewlekły i postępujący doprowadzają wielokrotnie do znacznego upośledzenia funkcji życiowych chorych. Wczesne rozpoznanie oraz wdrożenie szybkiego leczenia pozwala na znaczną poprawę stanu zdrowia, opóźnienie rozwoju powikłań w obrębie narządów wewnętrznych oraz poprawę jakości życia. Jedną z takich chorób doprowadzających do zajęcia narządów wewnętrznych a następnie do kalectwa oraz w konsekwencji zgonu jest twardzina układowa. Etiopatogeneza twardziny układowej jest złożona. W początkowym okresie trwania choroby dochodzi do uszkodzenia komórek śródbłonna co doprowadza do zaburzeń mikrokrążenia i klinicznie może manifestować się najczęściej objawami Raynauda. Niekiedy objawy kliniczne mogą mieć charakter przełomu nerkowego lub nadciśnienia płucnego. Towarzyszące zaburzenia immunologiczne polegające na obecności przeciwciał w surowicy oraz nacieki zapalne w zajętych tkankach doprowadzają do uwalniania cytokin zapalnych ze śródbłonna, płytek krwi i komórek zapalnych a następnie do procesu włóknienia w obrębie zajętych narządów. Choroba ma charakter podstępny, objawy są niejednoznaczne co często prowadzi do trudności rozpoznania i opóźnia wdrożenie leczenia. Dlatego też od wielu lat badacze próbują określić jakie biomarkery pozwolą na

stosunkowo wczesne rozpoznanie choroby, określenie postępu zaawansowania, monitorowanie choroby oraz sprawdzenie odpowiedzi na leczenie.

Ponieważ uszkodzenia mikrokrażenia występują najwcześniej w rozwoju twardziny układowej, dlatego też zbadanie biomarkerów związanych z wpływem na budowę i funkcje naczyń uważam, za bardzo istotny problem badawczy podjęty przez Doktorantkę. Jego zwieńczeniem jest praca doktorska pt. „Nowe biomarkery zaburzeń mikrokrażenia w twardzinie układowej” pod kierunkiem promotora prof. dr hab.n.med. Lidii Rudnickiej.

Rozprawa doktorska lek. med. Magdaleny Katarzyny Maciejewskiej ma charakter cyklu czterech publikacji o łącznym współczynniku **Impact Factor IF: 14,077** punktów a sumaryczna punktacja **MNiSW** wynosi **410,00** punktów. Prace zostały opublikowane w latach 2020, 2022 i 2023. W każdej z nich Doktorantka jest pierwszym autorem co świadczy o wiodącym wkładzie doktorantki w powstanie prac i dodatkowo podnosi wartość tej rozprawy. Prace mają charakter prac oryginalnych i ukazały się w renomowanych czasopismach takich jak: *Kidney and Blood Pressure Research*, *Journal of Clinical Medicine*, *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, *Dermatologic Therapy*.

Przedstawiona do oceny praca cechuje się starannością edytorską i ma typowy układ dla rozpraw doktorskich. Składa się z wykazu publikacji wchodzących w skład rozprawy, wykazu skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, wstępu, założenia i celu pracy, omówienia publikacji stanowiących rozprawę doktorską, wniosków, piśmiennictwa. Dodatkowo Autorka dołączyła Zgodę Komisji Bioetycznej i oświadczenia wszystkich współautorów publikacji.

We wstępie pracy lek. med. Magdalena, Katarzyna Maciejewska omawia etiopatogenezę, klinikę twardziny układowej jak również uzasadnia wybór badanych biomarkerów.

Założenia i cel pracy

Celem pracy była analiza zaburzeń mikrokrażenia prowadzącego do objawu Raynauda i patologii nerek u pacjentów z twardziną układową oraz poszukiwanie nowych biomarkerów związanych z uszkodzeniem naczyń w przebiegu twardziny układowej.

Celami szczegółowymi była:

1. Ocena możliwości wykorzystania kopeptyny i czynnika indukowanego hipoksją-1 α (HIF-1 α) jako potencjalnych biomarkerów zaburzeń mikrokrążenia w twardzinie układowej.
2. Ocena potencjalnej korelacji między stężeniem kopeptyny oraz czynnika indukowanego hipoksją-1 α i aktywnością twardziny układowej.
3. Analiza wpływu leczenia reologicznego alprostadyłem na stężenie wybranych biomarkerów zaburzeń mikrokrążenia u pacjentów z twardziną układową.

Na rozprawę doktorską składają się cztery prace oryginalne.

1. Renal Involvement in Systemic Sclerosis: An Update. *Kidney Blood Press Res.* 2020;45(4):532-548.

Zmiany mikrokrążenia w przebiegu twardziny układowej dotyczą często nerek. Zaburzenia czynności nerek mogą mieć różny obraz kliniczny i często pogarszają rokowanie u chorych na twardzinę układową. Wczesne rozpoznanie i włączenie nowoczesnego leczenia pozwala na zapobieganie dalszych powikłań. Dlatego też celem tej pracy było zapoznanie się z manifestacjami klinicznymi zaburzonego mikrokrążenia u pacjentów z twardziną układową. Praca ta powstała we współpracy z Kliniką Nefrologii, Dalizoterapii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

2. Raynaud's phenomenon with focus on systemic sclerosis. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 2490.

W pracy tej Autorka przedstawiła wyniki badań kapilaroskopowych u pacjentów z twardziną układową podczas oceny zaburzonego mikrokrążenia obwodowego. Doktorantka sklasyfikowała zmiany kapilaroskopowe wg wzoru Cutolo dzieląc zmiany o typie wczesnym, aktywnym oraz późnym.

3. Copeptin as a biomarker of microcirculation alterations in systemic sclerosis *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2023;16:1351-1361.

Kopeptyna jest peptydem określającym aktywność układu wazopresynergicznego. Dlatego celem badań w tej pracy było oznaczenia stężenia kopeptyny u pacjentów z twardziną układową. Do badań zostało zakwalifikowanych 34 pacjentów z twardziną układową oraz 30 ochotników jako grupę kontrolną. Stężenie kopeptyny w surowicy krwi oznaczano metodą immunoenzymatyczną (ELISA). Wykazano, że pacjenci z twardziną układową mieli znacznie wyższe stężenie kopeptyny niż w grupie kontrolnej. Autorka badań stwierdziła również dodatnią korelację pomiędzy nasileniem objawów Raynauda a stężeniem kopeptyny jak również stwierdzono zależność pomiędzy nasileniem zmian a stężeniem kopeptyny. Badania te wskazują, że kopeptyna wydaje się biomarkerem uszkodzenia naczyniowego w twardzinie układowej i odpowiedzi na leczenie poprawiające właściwości reologiczne krwi.

4. Hypoxia-Inducible Factor-1 α (HIF-1 α) as a Biomarker for Changes in Microcirculation in Individuals with Systemic Sclerosis. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2023 <https://doi.org/10.1007/s13555-023-00952>

Celem tej pracy było określenie związku pomiędzy stężeniem czynnika indukowanego hipoksją-1 α u pacjentów z twardziną układową a aktywnością choroby i nasileniem zaburzeń mikrokrążenia obwodowego. Badanie przeprowadzono u 50 chorych oraz u prawidłowo dobranych 30 osób z grupy kontrolnej. Na podstawie badań stwierdzono, że u pacjentów z twardziną układową stwierdzano w surowicy statystycznie wyższe stężenia czynnika indukowanego hipoksją-1 α w porównaniu z grupą kontrolną jak również stwierdzano wyższe stężenia tego czynnika u pacjentów z „aktywnym” kapilaroskopowym obrazem twardzinowym.

Wnioski

Na podstawie przeprowadzonych w niniejszej rozprawie doktorskiej badań, Doktorantka sformułowała cztery wnioski, które w pełni odpowiadają założonym celom pracy.

1. Kopeptyna i czynnik indukowany hipoksją-1 α (HIF-1 α) mogą posłużyć jako potencjalne biomarkery zaburzeń mikrokrążenia obwodowego u pacjentów z twardziną układową

2. Stężenie kopeptyny w surowicy wykazuje pozytywną korelację z nasileniem objawu Raynauda i występowaniem owrzodzeń obwodowych w przebiegu twardziny układowej oraz jest czułym parametrem odpowiedzi na leczenie reologiczne
3. Stwierdzono statystycznie wyższe stężenie czynnika indukowanego hipoksją 1α w surowicy u pacjentów z "aktywnym" kapilaroskopowym obrazem twardzinowym wg klasyfikacji Cutolo w porównaniu z pacjentami z obrazem „wczesnym” i „późnym”.
4. Monitorowanie stężenia kopeptyny i czynnika indukowanego hipoksją- 1α u pacjentów z twardzina układową może pozwolić na identyfikację pacjentów o wysokim ryzyku nasilonych zaburzeń mikrokrążenia i tym samym wczesnego rozpoczęcia intensywnego leczenia reologicznego.

Podsumowanie i wniosek końcowy

W mojej opinii wyniki badań Doktorantki są istotnym osiągnięciem naukowym. Doktorantka dobrze zaplanowała badania naukowe, właściwie je przeprowadziła i poprawnie zinterpretowała wszystkie wyniki. Założenia i cele szczegółowe pracy zostały dobrze sformułowane, po których Autorka omówia prace wchodzących w rozprawę a następnie sformułowała cztery wnioski, które w pełni odpowiadają na założone cele pracy.

Podsumowując, rozprawa doktorska lek. med. Magdaleny, Katarzyny Maciejewskiej stanowi oryginalne rozwiązanie problemu badawczego, świadczy o dojrzałości naukowej i klinicznej oraz umiejętności Doktorantki do prowadzenia badań naukowych.

W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie wniosek o przyjęcie ocenionej pracy jako rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i dopuszczenie lek. med. Magdaleny, Katarzyny Maciejewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ust.1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 - Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (t. j. Dz. U. z 2018 r. poz. 1668). Ze względu na szczególną wartość merytoryczną pod względem naukowo-poznawczym,

społecznym a zwłaszcza klinicznym i praktycznym zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie z wnioskiem o jej wyróżnienie.

Uzasadnienie wyróżnienia

Za szczególne zalety ocenianej pracy doktorskiej uznaję:

1. Wybranie ciekawego i niezwykle istotnego tematu pracy doktorskiej mającego duże znaczenie zarówno naukowo-badawcze, praktyczne a zwłaszcza kliniczne.
2. Autorka wykazała się bardzo dużą rzetelnością i pracowitością.
3. Badania dotyczące kopeptyny i czynnika indukowanego hipoksją-1 α (HIF-1 α) mają bardzo duże znaczenie kliniczne i pozwalają na uznanie ich jako biomarkerów zaburzeń mikrokrążenia obwodowego u pacjentów z twardziną układową co pozwoli na nie tylko wczesne rozpoznanie ale włączenie odpowiedniego leczenia.
4. Mam nadzieję, że cykl tych prac stanowi początek dalszych badań w tym niezwykle ciekawym temacie i w przyszłości lek.med. Magdalena, Katarzyna Maciejewska poczyni badania celem określenia innych biomarkerów chorób tkanki łącznej o czym świadczą liczne wystąpienia na konferencjach krajowych i międzynarodowych jak również inne publikacje Doktorantki.

KIEROWNIK
Katedry Kosmologii
i Dermatologii Estetycznej

prof. dr hab. Barbara Zegarska