



UNIwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**KATEDRA I KLINIKA ENDOKRYNOLOGII, PRZEMIANY MATERII
I CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH**

Kierownik Katedry i Kliniki – Prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała

ul. Przybyszewskiego 49
tel.(61) 869 13 30

60-355 Poznań

fax (61) 869 16 82
endosc2@umed.poznan.pl

Dr hab. n. med. Nadia Sawicka-Gutaj

Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii

i Chorób Wewnętrznych

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

e-mail nsawicka@ump.edu.pl

Poznań, 22.10.2021

**RECENZJA ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH I NAUK O
ZDROWIU W DYSCYPLINIE NAUKI MEDYCZNE MGR DOMINIKI ŁACHETY**

„Immunologiczne aspekty orbitopatii Graves’a”

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska została przygotowana pod opieką promotora Pana dr hab. n. med. Mirosława Szczepańskiego w Katedrze i Zakładzie Biochemii Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego we współpracy z Kliniką Otolaryngologii oraz z Kliniką Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii. Badania do pracy doktorskiej wykonano w

ramach projektu Młodego Badacza finansowanego ze środków subwencji uzyskanej przez Warszawski Uniwersytet Medyczny.

Rozprawa doktorska składa się z cyklu dwóch spójnych tematycznie publikacji. Artykuły zostały opublikowane w czasopismach z listy JCR o wysokiej punktacji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Cykl składa się z

- pracy pogładowej

pt. *Immunological aspects of Graves' ophthalmopathy* *BioMed Research International* 2019 IF 2.276 MNISW 70.

- pracy oryginalnej

pt. *RAGE and HMGB1 Expression in orbital tissue microenvironment in Graves' ophthalmopathy. Mediators of Inflammation* 2021 IF 3.758 MNISW 100.

Doktorantka jest pierwszą autorką publikacji i zgodnie z oświadczeniami Jej wkład stanowi odpowiednio 40% i 45%. W pracy pogładowej wkład Doktorantki polegał na przygotowaniu materiałów, przeglądzie literatury oraz redakcji manuskryptu, a w pracy oryginalnej dotyczył przeprowadzenia badań, zebrania aktualnego piśmiennictwa oraz redakcji manuskryptu.

Układ rozprawy doktorskiej jest typowy dla nowego typu prac doktorskich składających się z monotematycznego cyklu artykułów recenzowanych i opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Całość składa się z 54 stron maszynopisu. Praca zawiera: 1. Stronę tytułową wraz z podziękowaniami 2. Analizę bibliometryczną przedstawionego cyklu publikacji 3. Spis treści 4. Wykaz stosowanych skrótów 5. Streszczenie w języku polskim i angielskim 6. Wstęp 7. Założenia i cel pracy 8. Kopie opublikowanych prac 9. Podsumowanie i wnioski 10. Opinie Komisji Bioetycznej 11. Oświadczenia współautorów publikacji 12. Piśmiennictwo.

Streszczenia w języku polskim i angielskim napisane są przejrzystie i poprawnie.

Wstęp rozpoczyna się ogólnymi informacjami o epidemiologii, patogenecie i symptomatologii orbitopatii Graves'a. Następnie syntetycznie a zarazem wyczerpująco omówiony jest udział układu immunologicznego w orbitopatii Graves'a. Poświęcono tutaj szczególną uwagę badanym białkom RAGE oraz HMGB1. We wstępie znajdujemy więc zarys aktualnej wiedzy na temat udziału RAGE i HMGB1 w odpowiedzi immunologicznej i wyjaśnienie zasadności

podjętych badań w orbitopatii Graves'a. Ryciny czytelnie ilustrują poruszane problemy i stanowią znakomite uzupełnienie tekstu. Świadczą też o zrozumieniu i znajomości prezentowanych zagadnień przez Doktorantkę.

Cele pracy są jasno i zwięźle sformułowane. Dotyczą one oceny roli układu immunologicznego w etiologii i patogenezie orbitopatii Graves'a oraz określenie klinicznego znaczenia ekspresji RAGE i HMGB1 w tkance tłuszczowej oczodołów u pacjentów z orbitopatią Graves'a.

W pierwszej pracy na podstawie przeglądu literatury światowej Doktorantka dokonała przeglądu aktualnej wiedzy na temat immunologicznego tła orbitopatii Graves'a. Publikacja rozpoczyna się wstępem z ogólną charakterystyką epidemiologiczną i kliniczną omawianej jednostki chorobowej. Następnie omówiona zostaje patogeneza choroby, ze szczególnym wyjaśnieniem roli fibroblastów. Podrozdział ten uzupełniony jest przez dwie ilustracje, które w obrazowy sposób syntetyzują omawiane zagadnienia i ułatwiają czytelnikowi zrozumienie problemu. Kolejną część pracy stanowi omówienie roli cytokin zapalnych w autoimmunizacyjnym zapaleniu w oczodole. Mimo szeregu zawłośc autorom udało się logicznie prześledzić kaskadę zapalną. Ponownie wartościowym uzupełnieniem rozdziału są ryciny. W kolejnych częściach publikacji omówiona jest szczególna aktywność fibroblastów związana z produkcją glikozaminoglikanów i możliwością różnicowania w dojrzałe adipocyty i miofibroblasty, co ma konsekwencje kliniczne w postaci rozwoju ciasnoty wewnątrzoczodołowej i włóknienia. Najdłuższy podrozdział dotyczy potencjalnych autoantygenów, takich jak TSHR oraz IGF 1R w kontekście możliwości terapii celowanej w orbitopatii tarczycowej. Autorzy omawiają też pozostałe potencjalne punkty uchwytu terapii. Całość rozważań podsumowuje tabela.

W drugiej pracy oryginalnej przedstawiono podjęte działania badawcze i uzyskane wyniki. Uzyskano tkanki z oczodołów 23 pacjentów z orbitopatią Graves'a poddanych dekompresji chirurgicznej oraz 15 pacjentów poddanych interwencji chirurgicznej po urazie oczodołu. W badaniu immunohistochemicznym wykazano nadekspresję RAGE oraz HMGB1 u pacjentów z orbitopatią Graves'a. Znalezione też korelację między stopniem zaawansowania i mianem TRAb a ekspresją RAGE. Opisano kryteria włączenia i wykluczenia. Chciałabym w tym miejscu prosić Doktorantkę o doprecyzowanie- czy badaniu poddano pacjentów wcześniej leczonych systemową steroidoterapią? Czy leczenie immunosupresyjne może mieć wpływ na uzyskane wyniki? Mediana wieku pacjentów z orbitopatią

tarczycową jest znacznie wyższa niż pacjentów z grupy kontrolnej (65 lat vs 46 lat) - czy w opinii Doktorantki ta różnica może mieć wpływ na uzyskane wyniki?

W podsumowaniu Doktorantka jasno i logicznie opisuje założenia, metodologię i uzyskane wyniki. Podkreśla również, że analiza ekspresji RAGE i HMGB1 w tkance tłuszczowej oczodołów została przeprowadzona po raz pierwszy.

Po podsumowaniu i wnioskach zamieszczono uchwały i opinie Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym dotyczące zgody na realizację podjętych działań naukowych. Następnie załączono oświadczenia pozostałych współautorów o wkładzie w poszczególne artykuły. Rozprawę zamyka piśmiennictwo, w którym wymieniono 31 pozycji.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedłożona do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668) i wnoszę o dopuszczenie mgr Dominiki Łachety do dalszych etapów obrony pracy doktorskiej przed Wysoką Radą Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Dr hab. n. med. Nadia Sawicka-Gutaj

*dr hab. n. med. Nadia Sawicka-Gutaj
specjalista chorób wewnętrznych
i endokrynologii*