

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kaszuba

Łódź, dnia 05.05.2023

Oddział Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej

i Onkologicznej Szpitala im Władysława Biegańskiego

Ul. Kniaziewicza 1/5, 91-347 Łódź

Ocena

Rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lek. med. Zofii Elżbiety Polakowskiej pt. "Analiza jakościowa i ilościowa profilu kwasów tłuszczowych z rodziny Omega-3 i Omega-6 w błonach erytrocytów pacjentów cierpiących na łuszczycę"

Łuszczycyca to przewlekła, nawrotowa, zapalna choroba skóry występująca u osób predysponowanych genetycznie, która charakteryzuje się istotnym udziałem w patogenezie czynników środowiskowych i mechanizmów immunologicznych prowadzących do zwiększonej proliferacji keratynocytów. Łuszczycyca obecnie uważana powszechnie za chorobę ogólnoustrojową może prowadzić do inwalidztwa fizycznego ze względu na możliwość zajęcia całej powierzchni skóry, narządów wewnętrznych a w tym układu kostno-stawowego. Podłoże genetyczne łuszczycy a szczególnie poszukiwania nowych wariantów polimorficznych genów dla cytokin prozapalnych, które mogą podwyższać

ryzyko rozwoju łuszczycy i wpływać na jej przebieg jest przedmiotem zainteresowania wielu badaczy.

Średnia częstość występowania łuszczycy pospolitej w populacji waha się od 1,5-2,8% a łuszczycy stawowej 0,02-0,1% . Stanowi więc ona ogromny problem medyczny i społeczny a koszty jej leczenia są dużym obciążeniem budżetów nawet bardzo bogatych krajów.

Podstawowe zjawiska w etiopatogenezie to: proliferacja i pobudzenie czynnościowe keratynocytów, zwiększona chemotaksja neutrofilów i limfocytów do naskórka, pobudzenie limfocytów Th1 w odpowiedzi na: cytokiny, superantygeny, autoantygeny (?), uszkodzenie naskórka przez neutrofile i ich enzymy (mikroropnie) a także pobudzenie komórek śródbłonna naczyń ułatwiający migrację komórek zapalnych do tkanek. Przyczyny przewlekłego procesu zapalnego oraz aktywacji i migracji limfocytów T do skóry nie są dokładnie określone.

W dobie nowych biologicznych terapii łuszczycy podkreśla się udział mechanizmów immunologicznych w rozwoju i podtrzymywaniu stanu zapalnego w naskórku i skórze właściwej. Szczególną rolę w patogenezie odgrywają cytokiny pozapalne (IL-6, IL-12, IL-17, IL-23, TNF-alfa oraz chemokiny produkowane przez pobudzone limfocyty Th1, keratynocyty, komórki dendrytyczne, monocyty czy płytki krwi, które mają niewątpliwy wpływ na rozwój poszczególnych składowych zespołu metabolicznego u chorych na łuszczycę.

Wiele danych z ostatnich lat wskazuje na udział odpowiednio dobranej diety we właściwym leczeniu łuszczycy a w szczególności sugeruje się, że odpowiedni stosunek kwasów omega-3 do omega -6 może modulować przebieg procesów zapalnych w łuszczycy

Dokładne poznanie roli wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w rozwoju procesu zapalnego i inicjowaniu oraz modulowaniu zapalnej odpowiedzi

immunologicznej może stanowić drogę do rozwoju nowych metod terapeutycznych łuszczycy.

Z tego więc względu właściwe i zasadne było podjęcie się przez Doktorantkę analizy profilu kwasów tłuszczowych a w szczególności wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w błonach erytrocytów u chorych na łuszczycę.

Wybór tego tematu badań z przedstawionych powyżej względów uważam za bardzo uzasadniony. Doktorantka wyznaczyła sobie bardzo ambitne, sformułowane jasno cele do zrealizowania takie jak:

1. Analizę wybranych parametrów klinicznych oraz profilu kwasów tłuszczowych u pacjentów z łuszczycą.
2. Porównanie profilu kwasów tłuszczowych oraz wybranych parametrów klinicznych w zależności od masy ciała
3. Porównanie profilu kwasów tłuszczowych oraz wybranych parametrów klinicznych w odniesieniu do stosowanego leczenia
4. Analizę korelacji między wybranymi parametrami klinicznymi, biochemicznymi a profilem kwasów tłuszczowych

Realizacja tych ambitnych celów pracy została przedstawiona w rozprawie obejmującej 82 strony maszynopisu, zawierającej 10 tabel, 3 ryciny dokumentujące wstęp oraz wyniki badań własnych oraz załączniki.

Układ rozprawy jest klasyczny i obejmuje umieszczony na początku pracy wykaz stosowanych skrótów, z objaśnieniami w języku polskim, oraz 10 rozdziałów: pracy a w tym wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, streszczenie pracy w języku polskim i angielskim, aneks zawierający wykaz tabel, rycin i załączników oraz piśmiennictwo.

We wstępie Doktorantka przedstawiła definicję, epidemiologię oraz patomechanizm łuszczycy wskazując na udział w przewlekłym procesie zapalnym o charakterze układowym mediatorów zapalnych różnego pochodzenia opisała także dane dotyczące udziału podłoża genetycznego oraz różnych czynników immunologicznych, oraz środowiskowych w tym urazów mechanicznych skóry, infekcji, leków, stresu, alkoholu, zespołu metabolicznego zwracając uwagę na rolę otyłości a także zaburzeń homeostazy mikrobiomu skóry i jelit w zapoczątkowaniu i utrzymywaniu procesu łuszczycowego. W dalszej części wstępu omówiła szczegółowo leczenie miejscowe, systemowe i biologiczne łuszczycy wskazując na obiecujące wyniki leczenia inhibitorami kinaz janusowych.

Następne podrozdziały wstępu poświęciła roli diety we wspomagającym leczeniu łuszczycy oraz szczegółowej charakterystyce wielonienasyconych kwasów tłuszczowych: omega-3 oraz omega-6 w regulacji układu immunologicznego i działaniu przeciwzapalnym zmniejszającym dla przykładu poziomy IL-17 czy TNF-alfa u pacjentów pediatrycznych z astmą.

Autorka podkreśliła, że dla utrzymania homeostazy immunologicznej konieczne jest zachowanie odpowiednich ilościowych proporcji tych kwasów w lipidowych błonach komórkowych.

Redakcja tego rozdziału wskazuje na doskonałe przygotowanie teoretyczne Autorki. Podobny wniosek wypływa z analizy 214 pozycji piśmiennictwa. Jest to literatura dobrze dobrana obejmująca pozycje z ostatnich lat, podporządkowana celom pracy.

Materiał do badań obejmował 58 dorosłych pacjentów chorujących na łuszczycę zwykłą znajdujących się pod opieką Kliniki Chorób Skórnych i Wenerycznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Pacjentów poddano badaniu podmiotowemu i przedmiotowemu oceniając wskaźniki aktywności i rozległości zmian skórnych oraz jakości życia (PASI, BSA, DLQI). U wszystkich pacjentów wykonano pomiary masy ciała i wzrostu celem oceny wskaźnika BMI, wykonano pomiar stężenia białka CRP, enzymów wątrobowych oraz cholesterolu całkowitego.

Analizę jakościową i ilościową kwasów tłuszczowych z błon erytrocytarnych po ich izolacji, przeprowadzono z zastosowaniem chromatografu gazowego (Agilent Technologies 7890A GC system) w Katedrze i Zakładzie Żywienia Człowieka i Metabolomiki PUM w Szczecinie.

Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem programu "R 3.0.2."

Zastosowane w pracy metody badawcze oraz metody analizy statystycznej nie budzą zastrzeżeń.

U chorych na łuszczycę Autorka wykazała zmieniony profil kwasów tłuszczowych w błonach erytrocytów w tym obniżone stężenia wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Stwierdziła też, że u pacjentów z podwyższonym BMI mogą występować zaburzenia funkcji wątroby oraz podwyższone wartości CRP. Zauważyła również, iż wysokie stężenia nasyconych kwasów tłuszczowych z jednoczesnym obniżeniem kwasu oleinowego mogą predysponować do rozwoju cięższych postaci łuszczycy o większym nasileniu zmian skórnych.

Wyniki badań z poszczególnych problemów badawczych zostały wnikliwie i obszernie przedyskutowane. Doktorantka dokonała oceny i próby interpretacji otrzymanych wyników w konfrontacji z wynikami badań opublikowanymi przez innych autorów.

Wnioski wysunięte przez Autorkę zostały sformułowane prawidłowo i w pełni odpowiadają na postawione wcześniej cele pracy.

Należy podkreślić, że wyniki uzyskane przez Doktoranta stanowią cenny wkład w badania nad rolą profilu kwasów tłuszczowych w ogólnoustrojowym patomechanizmie łuszczycy.

Podsumowując praca wywiera bardzo korzystne wrażenie zarówno pod względem merytorycznym jaki edytorskim. Uzyskane wyniki mają cenne wartości praktyczne. Sposób przeprowadzenia badań, rzeczowa dyskusja i przedstawione wnioski świadczą o dojrzałości fachowej Autorki oraz możliwościach samodzielnego prowadzenia badań.

W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Pani Dziekan i Wysokiej Radzie Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie wnioski o przyjęcie rozprawy lek. med. Zofii Elżbiety Polakowskiej za odpowiadającą wymogom prac doktorskich i dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kaszuba

Prof. dr hab. n. med.
ANDRZEJ KASZUBA
specjalista dermatolog wenerolog
5766116