



**UNIwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu**

KATEDRA I KLINIKA DERMATOLOGII

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

Adres :
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań

tel. (0-61) 869-12-85, 869-16-12

fax. (0-61) 869-15-72

e-mail: dermatologia@spsk2.pl

OCENA Rozprawy Doktorskiej.

Cykl publikacji powiązanych tematycznie.

lek. Magdalena Katarzyna Maciejewska

pt.: „Nowe biomarkery zaburzeń mikrokrażenia w twardzinie
układowej.”

CYKL PRAC STANOWIĄCYCH ROZPRAWĘ DOKTORSKĄ:

1. Chrabąszcz M., Małyszko J., Sikora M., Alda-Malicka R., Stochmal A.,
Matuszkiewicz-Rowińska J., Rudnicka L.

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

IF 2,687, Punkty MNiSW 70

2. Maciejewska M., Sikora M., Maciejewski C., Alda-Malicka R., Czuwara, J.,
Rudnicka L.,

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

IF 4,964 ,Punkty MniSW 140

3. Stec A., Zaremba M., Maciejewski C., Rudnicka L.

Copeptin as a biomarker of microcirculation alterations in systemic sclerosis.

Clin Cosmet Investig Dermatol. **2023; 16:1351-1361**

IF 2.765, Punkty MniSW 100

- 4 Maciejewska M., Sikora M., Stec A., Pawlik K., Zaremba M., Rudnicka L.

Hypoxia-inducible factor-1α (HIF-1α) as a biomarker for changes in microcirculation in individuals with systemic sclerosis.

Dermatol Ther (Heidelb) **2023** <https://doi.org/10.1007/s13555-023-00952-w>

IF 3,661, Punkty MniSW 100

Łącznie

IF 14,077

Punkty MniSW 410

Twardzina układowa jest autoimmunologiczną chorobą tkanki łącznej, w której występuje postępujące włóknienie skóry i narządów wewnętrznych. Obecnie uważa się, że w początkowym etapie choroby dochodzi do uszkodzenia komórek śródbłoka, zaburzeń mikrokrażenia i rozwoju stanu zapalnego.

Proces włóknienia wydaje się wtórnym zjawiskiem wywołanym przez cytokiny uwalniane ze śródbłoka.

Objawy kliniczne związane są z zaburzeniami krążenia. Obserwuje się m.in.: przełom nerkowy, nadciśnienie płucne lub objaw Raynauda. Objaw Raynauda stwierdzany jest u ponad 95% chorych, niejednokrotnie wyprzedza pojawienie się innych cech twardziny układowej nawet o kilka lat.

Niedokrwienie wraz z owrzodzeniami dystalnych części palców stanowi najcięższą postać zaburzeń mikrokrążenia, i powoduje do ból, niepełnosprawności oraz pogorszenie jakości życia.

Wczesne rozpoznanie i leczenie nieprawidłowości naczyniowych w twardzinie układowej ma zasadnicze znaczenie dla poprawy wyników leczenia pacjentów i zapobiegania długotrwałym powikłaniom. W ostatnich latach trwają poszukiwania biomarkerów szybkiej progresji zmian naczyniowych, które odpowiednio wcześnie pozwoliłyby na intensyfikację leczenia.

Podjęcie przez Doktorantkę badań, ocenianych jako rozprawa doktorska, uważam za bardzo ważne z punktu widzenia postępu wiedzy na temat znaczenia badań nad etiopatogenezą i terapią twardziny i innych przewlekłych dermatoz.

Badania te mają także znaczenie praktyczne dla dermatologów, otrzymujących dodatkowe możliwości wykorzystania wyników tych obserwacji do monitorowania klinicznego chorych na twardzinę.

W publikacjach, szczególnie polskich, mało jest doniesień naukowych na ten temat, dlatego pozytywnie oceniam podjęcie tematu badań.

Celem badań w ocenianej rozprawie doktorskiej była analiza zaburzeń mikrokrążenia prowadzącego do objawu Raynauda i patologii nerek u pacjentów chorych na twardzinę układową oraz poszukiwanie nowych biomarkerów związanych z uszkodzeniem naczyń w przebiegu twardziny układowej.

Cele szczegółowe obejmowały:

- Ocenę możliwości wykorzystania kopeptyny i czynnika indukowanego hipoksją-1 α (HIF-1 α) jako potencjalnych biomarkerów zaburzeń mikrokrążenia w twardzinie układowej

- Ocenę potencjalnej korelacji między stężeniem kopeptyny oraz czynnika indukowanego hipoksją-1 α i aktywnością twardziny układowej
- Analizę wpływu leczenia reologicznego alprostadylem na stężenie wybranych biomarkerów zaburzeń mikrokrażenia u pacjentów chorych na twardzinę

Doktorantka dla realizacji celu pracy, wykorzystała następujący materiał i metody.

Do badań przedstawionych w cyklu 4 ocenianych publikacji włączono 50 pacjentów z rozpoznaną twardziną układową spełniających kryteria klasyfikacyjne ACR/EULAR. Do grupy kontrolnej włączono 30 zdrowych ochotników dobranych pod względem wieku i płci.

Objawy narządowe oceniano według rekomendacji diagnostyczno-terapeutycznych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Zaburzenia naczyniowe oceniano na skórze gładkiej twarzy i kończyn (liczba i lokalizacja owrzodzeń paliczków, teleangiektazji), oraz wykonanie badania kapilaroskopowego z oceną zaburzeń mikrokrażenia wg klasyfikacji Cutolo.

Jako potencjalne biomarkery zaburzonego mikrokrażenia obwodowego wybrano: czynnik indukowany hipoksją-1 α oraz kopeptynę. Stężenia HIF-1 α i kopeptyny oceniono przy pomocy metody ELISA. Poziom istotności statystycznej przyjęto dla $p < 0,05$.

Wyniki uzyskane w badaniach, zawartych w ocenianych publikacjach zostały podsumowane przez Doktorantkę.

Pacjenci z twardziną układową mieli znacznie wyższe stężenie kopeptyny w osoczu (4,21 pmol/L [3,04-5,42]) w porównaniu do grupy kontrolnej (3,40 pmol/L [2,38-3,76], $p<0,01$). Stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy nasileniem objawu Raynauda a stężeniem kopeptyny ($r=0,801$, $p<0,05$). Pacjenci z „późnym” wzorcem zmian naczyniowych w kapilaroskopii (5,37 pmol/l [4,29-8,06]) charakteryzowali się wyższymi wartościami kopeptyny niż pacjenci o „wczesnym” (2,43 pmol/l [2,25-3,20], $p<0,05$) i aktywnym wzorcu (3,93 pmol/l [2,92-5,16], $p<0,05$). Pacjenci z twardziną układową, u których występowały owrzodzenia paliczków palców mieli istotnie statystycznie wyższe stężenie kopeptyny (5,71 pmol/l [IQR 4,85-8,06]) niż pacjenci bez owrzodzeń na paliczkach palców (3,31 pmol/l, [2,28-4,30], $p<0,05$). Ponadto stężenie kopeptyny charakteryzowało się dobrą dokładnością diagnostyczną w rozróżnianiu pacjentów z owrzodzeniem palców i bez ($AUC=0,863$). Dożylne leczenie analogami prostaglandyn (alprostadylem) powodowało zmniejszenie stężenia kopeptyny z 4,96 [4,02-6,01] do 3,86 pmol/l [3,17-4,63] ($p<0,01$) po 4-6 cyklach podawania.

Pacjenci z twardziną układową mieli istotnie statystycznie wyższe stężenie czynnika indukowanego hipoksją (3,042 ng/ml [2,295-7,749]) w porównaniu z grupą kontrolną (1,969 ng/ml [1,531-2,903] $p<0,01$). Pacjenci z uogólnioną postacią twardziny układowej (2,803 ng/ml, IQR 2,221-8,799) i formą ograniczoną (3,231 ng/ml, IQR 2,566-5,502) wykazywali zwiększone stężenie czynnika indukowanego hipoksją 1 alfa w porównaniu z grupą kontrolną. Stwierdzono wyższe stężenie czynnika indukowanego hipoksją 1 alfa u pacjentów z „aktywnym” kapilaroskopowym obrazem twardzinowym wg klasyfikacji Cutolo (6,625 ng/ml, IQR 2,488-11,480) w porównaniu z pacjentami z obrazem „wczesnym” (2,739, IQR 2,165-3,282, $p<0,05$) i „późnym” (2,983 ng/ml, IQR 2,229-3,386, $p<0,05$). Jednocześnie stwierdzono, że pacjenci, u których nie występowały owrzodzenia paliczków palców, mieli znacząco wyższe stężenie czynnika indukowanego hipoksją 1 alfa (4,367 ng/ml, IQR 2,488-9,462) niż pacjenci z aktywnymi owrzodzeniami paliczków palców

(2,832 g/ml IQR 2.630-3,094, $p < 0,05$) oraz owrzodzeniami paliczków palców w przeszłości (2,668 ng/ml. IQR - 2,074-2,983, $p < 0,05$).

Doktorantka przedstawiła następujące 4 wnioski wynikające z badań i obserwacji zawartych w publikacjach, będących podstawą rozprawy doktorskiej:

1. Kopeptyna i czynnik indukowany hipoksją-1 alfa (HIF-1 alfa) 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-1 alfa 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 1 alfa u pacjentów z twardziną układową może pozwolić na identyfikację pacjentów o wysokim ryzyku nasilonych zaburzeń mikrokrążenia i tym samym wczesnego rozpoczęcia intensywnego leczenia reologicznego.

Zgoda Komisji Bioetycznej.

Projekt pracy doktorskiej opartej na poniższych publikacjach został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego .

Podsumowanie.

Wartość naukowa opublikowanych prac , które są podstawą rozprawy doktorskiej została już potwierdzona pozytywnymi ocenami recenzentów odpowiednich czasopism, które prace opublikowały.

Sumaryczny wskaźnik oddziaływania (ang. *Impact Factor*) publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej wynosi 14,077, a punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego 410 punktów.

Rozprawa doktorska składa się z następujących rozdziałów: wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską, streszczenie w języku polskim, wprowadzenie, założenia i cele pracy, kopie opublikowanych prac, podsumowanie i wnioski, piśmiennictwo, opinia Komisji Bioetycznej, oświadczenia współautorów.

Doktorantka jest pierwszym autorem wszystkich publikacji.

Stwierdzam, że przedstawione do oceny jako praca doktorska i powyżej omówione publikacje są jednorodne tematycznie oraz stanowią spójny cykl mogący być podstawą rozprawy doktorskiej.

Udział doktorantki w powstawaniu prac był znaczący, co podkreśla fakt bycia przez nią pierwszym autorem wszystkich publikacji.

O prawidłowości metodyki oraz wysokiej jakości uzyskanych wyników świadczy fakt akceptacji do publikacji w renomowanych w środowisku dermatologicznym czasopismach.

Rozprawa doktorska lek. Magdaleny Katarzyny Maciejewskiej

pt.: „Nowe biomarkery zaburzeń mikrokrażenia w twardzinie układowej.”

spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr65, poz. 595 z późn. zm.).

Podsumowanie.

Wartość naukowa opublikowanych prac , które są podstawą rozprawy doktorskiej została już potwierdzona pozytywnymi ocenami recenzentów odpowiednich czasopism, które prace opublikowały.

Sumaryczny wskaźnik oddziaływania (ang. *Impact Factor*) publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej wynosi 14,077, a punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego 410 punktów.

Rozprawa doktorska składa się z następujących rozdziałów: wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską, streszczenie w języku polskim, wprowadzenie, założenia i cele pracy, kopie opublikowanych prac, podsumowanie i wnioski, piśmiennictwo, opinia Komisji Bioetycznej, oświadczenia współautorów.

Doktorantka jest pierwszym autorem wszystkich publikacji.

Stwierdzam, że przedstawione do oceny jako praca doktorska i powyżej omówione publikacje są jednorodne tematycznie oraz stanowią spójny cykl mogący być podstawą rozprawy doktorskiej.

Udział doktorantki w powstawaniu prac był znaczący, co podkreśla fakt bycia przez nią pierwszym autorem wszystkich publikacji.

O prawidłowości metodyki oraz wysokiej jakości uzyskanych wyników świadczy fakt akceptacji do publikacji w renomowanych w środowisku dermatologicznym czasopismach.

Rozprawa doktorska lek. Magdaleny Katarzyny Maciejewskiej

pt.: „Nowe biomarkery zaburzeń mikrokrążenia w twardzinie układowej.”

„ spełnia warunki określone w art. Art.187 ust.1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj.Dz.U.2018 poz. 1668)”

Dlatego zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, o dopuszczenie lek. Magdaleny Katarzyny Maciejewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. zw. dr hab. Zygmunt Adamski

Poznań, 04 września 2023 r.

UNIWERSYTET MEDYCZNY
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
KATEDRA I KLINIKA DERMATOLOGII
60-355 Poznań, ul. Przybyszewskiego 49
tel. 061 869 12 85, fax 061 869 15 72
NIP 777-00-03-104, REGON 000288811