

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Anny Łuczak „Ocena dysfunkcji śródbłonna w pierwotnym zespole Sjögrena”

VIDI
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Przewodniczący

prof. dr hab. Agnieszka Haloń

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	05-10-2022
L. dz. RN-BM/	1595

W ostatnich latach przedmiotem rosnącego zainteresowania są badania dotyczące związku pomiędzy chorobami autoimmunologicznymi a ryzykiem rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Wyniki tych badań są szczególnie ważne w aspekcie częstości występowania tych chorób, np. autoimmunologicznego zapalenia tarczycy czy zespołu Sjögrena co nieuchronnie przekłada się na chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji ogólnej.

Badania prowadzone na przestrzeni ostatnich lat wskazują na jednoznaczny związek pomiędzy chorobami autoimmunologicznymi, przewlekłym stanem zapalnym a rozwojem chorób układu sercowo-naczyniowego. Podkreśla się, że związek ten dotyczy zwiększonego ryzyka rozwoju całego spektrum chorób układu sercowo-naczyniowego – od zaburzeń rytmu serca, poprzez nadciśnienie tętnicze, do chorób na podłożu miażdżycy i wad zastawkowych. Interesujące jest, że relacja ta dotyczy wszystkich chorób autoimmunologicznych, w tym zespołu Sjögrena i choroby Hashimoto. Ma to swoje odzwierciedlenie w fakcie, że obecność chorób autoimmunologicznych powinna być uwzględniana w całościowej ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Obecność jednej z chorób autoimmunologicznych zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe o ok. 50%. Ważnym jest również, że współistnienie dwóch i więcej chorób autoimmunologicznych wielokrotnie zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe.

Zaburzenia funkcji śródbłonna stanowią nie tylko pierwszy etap rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, ale także proces patofizjologiczny który prowadzi do progresji tych chorób i wystąpienia ich najgroźniejszych powikłań takich jak zawał serca czy udar mózgu. Z tych powodów badania nad procesami prowadzącymi do zaburzeń funkcji śródbłonna są ważne nie tylko ze względów poznawczych, ale także z uwagi na możliwość przeniesienia ich do praktyki klinicznej.

Wobec tak aktualnej tematyki jaką w szerokim pojęciu stanowi wpływ chorób autoimmunologicznych na układ sercowo-naczyniowych, badania przeprowadzone przez

lekarz Annę Łuczak interesująco wpisują się w dotychczasowe opracowania w tej dziedzinie i posiadają znaczenie poznawcze. Należy podkreślić, że badania zostały przeprowadzone pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Adriana Doroszki, wybitnego badacza w zakresie patofizjologii chorób układu sercowo-naczyniowego, w uznanym ośrodku naukowym prowadzącym szeroko zakrojone badania naukowe dotyczące patofizjologii, diagnostyki i leczenia chorób serca – Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu.

Lekarz Anna Łuczak jako główne cele badań będących przedmiotem pracy doktorskiej założyła ocenę czy u chorych z zespołem Sjögrena stwierdzane są zaburzenia funkcji śródbłonna oraz czy ich obecność koreluje z charakterystyką chorych i aktywnością choroby. Kolejnym celem było skupienie się na przyczynach zaburzeń dostępności tlenu azotu u chorych z chorobami autoimmunologicznymi. Uzasadnieniem podjęcia projektu są nieliczne badania dotyczące oceny funkcji śródbłonna w przebiegu chorób autoimmunologicznych.

Rozprawa doktorska lekarz Anny Łuczak ma formę spójnego tematycznie zbioru dwóch publikacji – jednej oryginalnej i jednej poglądowej - ogłoszonych w międzynarodowych, recenzowanych czasopismach naukowych. We obu artykułach Doktorantka jest pierwszym autorem. Należy podkreślić, że łączna punktacja publikacji włączonych do rozprawy doktorskiej - współczynnik oddziaływania Impact Factor – wynosi 12,262.

Rozprawa doktorska lekarz Anny Łuczak liczy 56 stron i ma układ klasyczny dla prac doktorskich w formie cyklu publikacji. Składa się ze: spisu treści, wykazu publikacji stanowiących rozprawę doktorską, kopii publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, oświadczeń współautorów dotyczących udziału w przygotowaniu publikacji stanowiących rozprawę doktorską, omówienia prac składających się na rozprawę doktorską wraz z wnioskami oraz streszczeń w języku polskim i angielskim.

Rozprawa napisana jest jasno, pod względem redakcyjnym nie budzi zastrzeżeń a proporcje pomiędzy poszczególnymi częściami są odpowiednio zachowane.

Uzyskane wyniki oraz dyskusja zostały zawarte w przykładowie napisanych publikacjach, które składają się na rozprawę doktorską lekarz Anny Łuczak.

Pierwszą z prac: „ Role of the eNOS uncoupling and the nitric oxide metabolic pathway in the pathogenesis of autoimmune rheumatic diseases” opublikowano w *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* w 2020 roku. Jest to praca poglądowa, którą Doktorantka oparła na skrupulatnym przeglądzie literatury – praca oparta jest na znaczącej liczbie – 177 - publikacji. W omawianym przeglądzie Doktorantka skupiła się na przyczynach zmniejszonej biodostępności NO ze szczególnym uwzględnieniem zjawiska „rozprężania” śródbłónkowej syntazy NO (ang. eNOS uncoupling) w chorobach reumatycznych. Doktorantka dokonała przeglądu baz medycznych Pubmed, Scopus i Google Scholar przy użyciu następujących słów kluczowych: eNOS, „rozprężanie” eNOS, dysfunkcja śródbłónka, miażdżyca, stres oksydacyjny, ADMA, arginaza, tetrahydrobiopteryna, L-arginina, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, pierwotny zespół Sjögrena. Krytyczna analiza literatury pozwoliła Doktorantce podsumować, że rola rozprężania eNOS w przedwczesnym rozwoju miażdżycy w chorobach autoimmunologicznych nadal nie jest w pełni wyjaśniona. Podobnie, brakuje danych dotyczących interakcji pomiędzy metabolizmem tlenu azotu a czynnikami związanymi z chorobami autoimmunologicznymi. Do najlepiej poznanych mechanizmów łączących dysfunkcję śródbłónka, przedwczesny rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego i choroby autoimmunologiczne należą: niedobór kofaktora BH4 eNOS, niedobór L-argininy oraz wzrost dostępności endogennego inhibitora eNOS - ADMA. Doktorantka postuluje, że dokładne zrozumienie mechanizmów molekularnych leżących u podstaw upośledzonej biodostępności NO i dysfunkcji eNOS może pomóc w ustaleniu najlepszego i najskuteczniejszego podejścia do zapobiegania i leczenia powikłań sercowo-naczyniowych w chorobach autoimmunologicznych.

Druga praca z cyklu „Cardiovascular risk and endothelial dysfunction in primary Sjögren syndrome is related to the disease activity” została opublikowana w 2021 roku w *Nutrients*. Ocenie poddano 46 pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena oraz 30 zdrowych ochotników, bez jawnej choroby sercowo-naczyniowej. W obu grupach oznaczono stężenia markerów: aktywacji śródbłónka (PAI-1, sE- selektyna), angiogenezy (angiostatyna, VEGF) i szlaku metabolizmu tlenu azotu (ADMA, L-arginina, SDMA, cGMP) oraz wykonano nieinwazyjną, ultrasonograficzną ocenę funkcji wazodylatacyjnej śródbłónka naczyniowego (FMD). Stwierdzono, że funkcja wazodylatacyjna śródbłónka była gorsza u pacjentów z

pierwotnym zespołem Sjögrena. Stopień upośledzenia funkcji śródbłonna korelował z nasileniem choroby (przeciwciałami anty-Ro/SS-A i zajęciem płuc) oraz ze stężeniem ADMA. Stężenia ADMA, L-argininy i angiostatyny w osoczu były istotnie wyższe u pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena niż u osób w grupie kontrolnej. Interesującą obserwacją jest również, że u pacjentów z zespołem Sjögrena stężenia ADMA korelowało z parametrami nasilenia choroby.

Doktorantka przedstawiła w publikacjach uzyskane wyniki w sposób przejrzysty. Artykuły wzbogacone są tabelami i rycinami ułatwiającymi czytelnikowi zrozumienie omawianych zagadnień i uzyskanych wyników. Analizy statystyczne zostały wykonane poprawnie co podnosi wartość publikacji. Dyskusja w artykule oryginalnym napisana jest w sposób logiczny i merytorycznie poprawnie. Doktorantka celnie porównuje uzyskane przez siebie wyniki z danymi z literatury. Doktorantkę cechuje krytyczne podejście do przeprowadzonych badań, co świadczy o jego dojrzałości naukowej.

Uzyskane wyniki pozwoliły Doktorantce na ich podsumowanie, a następnie wysunięcie najważniejszych wniosków:

- Pacjenci z pierwotnym zespołem Sjögrena, bez klinicznie jawnej choroby sercowo-naczyniowej i klasycznych czynników ryzyka miażdżycy charakteryzują się upośledzoną funkcją śródbłonna, co może wskazywać na związek przewlekłego procesu zapalnego z rozwojem miażdżycy. Fakt ten potwierdza także obserwowana zależność między dysfunkcją śródbłonna a aktywnością choroby
- Istotnym czynnikiem związanym z nasileniem dysfunkcji śródbłonna w pierwotnym zespole Sjögrena jest stężenie ADMA oraz markery nasilenia choroby – obecność przeciwciał anty-Ro/SS-A oraz nacieki limfocytarne stwierdzane w biopsji ślinianek wargowych (focus score).
- U pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena stężenie ADMA w surowicy było znamienne wyższe niż w grupie kontrolnej oraz istotnie związane z miarami aktywności choroby, co wskazuje na związek między przewlekłym procesem zapalnym a zwiększonym wytwarzaniem ADMA.

- Obecność dysfunkcji śródbłónka u pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena podobnie jak podwyższone stężenie ADMA w surowicy może wskazywać na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe nawet przy braku obecności klinicznie jawnej choroby układu krążenia i klasycznych czynników ryzyka miażdżycy.

Po zapoznaniu się z pracą doktorską lekarz Anny Łuczak należy - niezależnie od podkreślenia bardzo wysokich jej walorów poznawczych - odnotować należy kilka faktów i szerzej je skomentować. Do niewątpliwych osiągnięć Doktorantki - nadających rozprawie oryginalność - należy podjęcie badań na zagadnieniu ważnym z klinicznego punktu widzenia, którego patofizjologia nie jest jednoznacznie wyjaśniona. Tematyka będąca przedmiotem pracy doktorskiej pozwoliła na uzyskanie wysoce oryginalnych wyników i co ważne - kolejne badania były wynikiem realizacji dobrze zaplanowanych protokołów oraz uważnej analizy uzyskiwanych wyników.

Prace stanowiące przedmiot rozprawy doktorskiej nie są wolne od pewnych ograniczeń wynikających między innymi z samej natury, złożonej patogenezy i obrazu klinicznego chorób autoimmunologicznych - pragnę w tym miejscu nadmienić, że w Doktorantka przedstawia w sposób wyczerpujący ograniczenia prowadzonych przez niego badań.

Jedynie z obowiązku recenzenta muszę wspomnieć, że przedłożona praca mogłaby być uzupełniona o wykaz skrótów, ułatwiłoby to zapoznanie się czytelnikowi z omawianymi zagadnieniami. Lektura publikacji wchodzących w skład cyklu nasunęła mi również pytanie, będące również propozycją kontynuacji badań – czy zdaniem Doktorantki można postulować, że zastosowanie jakichś interwencji terapeutycznych może wpłynąć korzystnie na funkcję śródbłónka u pacjentów z przewlekłym zespołem Sjögrena?

Chciałbym podkreślić, że powyższe uwagi wynikają z dociekliwości naukowej recenzenta, dla którego publikacje będące przedmiotem cyklu stanowią niezwykle interesujący substrat do rozważań i analiz. Nie wpływają w żaden sposób na fakt, że przedstawioną do recenzji rozprawę uważam za znakomitą pracę doktorską.

Wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lekarki Anny Łuczak do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy. Wniosek o wyróżnienie motywuję wysoką

jakością przeprowadzonych badań naukowych co wskazuje na biegłe opanowanie przez Doktorantkę warsztatu pracy naukowej. Ponadto wyniki badań zostały opublikowane w międzynarodowych czasopismach naukowych o wysokim IF.

Rozprawa doktorska spełnia wszystkie warunki określone w art.13 ust. 1 ustawy z dnia 13 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.).



Prof. dr hab. m. med. Aleksander Prejbisz

Warszawa, 29 września 2022 roku