

Uniw. B.	Instytut Medyczny we Wrocławiu RADA DYSCYPLINY NAUK MEDYCZNYCH W UKŁADACH MEDYCZNYCH
wpl. dnia	15-06-2022
Lp. dz. RH	995/2022

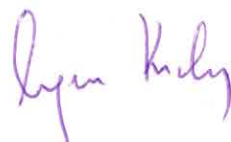
Ocena rozprawy doktorskiej lek. Anny Łuczak pt.: Ocena dysfunkcji śródbłonka w pierwotnym zespole Sjögrena

1. Choroby autoimmunologiczne łączą się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju miażdżycy co wyraża się klinicznie istotnie zwiększoną częstością występowania incydentów sercowo-naczyniowych u chorych. Zjawisko ma charakter złożony i jest uwarunkowane wieloma czynnikami. Najlepiej zostało poznane u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i układowy toczeń rumieniowaty. Pojedyncze dane, najczęściej o charakterze analiz epidemiologicznych, wskazują na zwiększone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych również w innych układowych chorobach tkanki łącznej, w tym twardzinie układowej. Przypuszcza się, że do czynników zwiększających rozwój miażdżycy należy przewlekły proces zapalny (proponowane jest nawet pojęcie: *chronic inflammation-enhanced atherosclerosis*), zmienione tzw. klasyczne (tj. dotyczące całej populacji, nie tylko chorych) czynniki ryzyka a także, co jest mniej poznane, czynniki genetyczne i zaburzenia immunologiczne. Na wczesnym etapie rozwoju miażdżycy ujawnia się zaburzona czynność śródbłonka, co wydaje się być wynikiem zmniejszonej biodostępności tlenu azotu. Oceniana praca dotyczy tych właśnie zagadnień, co więcej, ocenianych u chorych na pierwotny zespół Sjögrena. Wskazuje to jednoznacznie na trafny wybór tematu, prawie dotychczas nie badanego i w pełni zgodnego z aktualnym stanem wiedzy.
2. Przedmiotem oceny są dwie ciekawe publikacje, których pierwszym autorem jest Doktorantka. Jedną z publikacji jest praca pogładową, a druga zawiera oryginalne wyniki badawcze. W pracy tej Doktorantka przebadła 46 chorych, wybranych z grupy 200 pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena oraz 30 zdrowych osób stanowiących grupę kontrolną. Już sama liczba chorych jest imponująca. Co więcej, chorzy są osobami pozostającymi pod opieką Kliniki Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, placówki kierowanej przez p. prof. Piotra Wilanda, będącej uznanym ośrodkiem reumatologicznym zajmującym się zespołem Sjögrena. Podkreślam to, bowiem diagnostyka pierwotnego zespołu Sjögrena jest trudna, a dla oceny omawianej pracy istotna jest trafność i wiarygodność ustalonego rozpoznania. Z unikalnie dużej grupy chorych wyłoniono osoby bez klinicznie jawnej

choroby układu krążenia i bez dających się zidentyfikować klinicznie współistniejących czynników ryzyka rozwoju miażdżycy. Na szczególne uznanie zasługuje kompleksowość przeprowadzonych badań, tak czynnościowych jak i biochemicznych, mających na celu wieloaspektową ocenę stanu śródbłonka. Uzyskane wyniki wskazują na występowanie znaczących upośledzeń czynności śródbłonka u chorych na pierwotny zespół Sjögrena bez cech klinicznie jawnej choroby układu krążenia. Dysfunkcja śródbłonka wykazuje zależność od aktywności choroby. Wykazano, że występowanie przeciwciał anti-Ro/SS-A oraz nacieków limfocytarnych wykrywanych w wycinkach ślinianek wargowych predysponuje do wystąpienia zaburzeń czynności śródbłonka. Ma to, jak się wydaje, związek z przewlekłym procesem zapalnym, za czym przemawia zwiększone stężenie asymetrycznej dimetyloargininy w surowicy, które koreluje z nasileniem zaburzonej czynności śródbłonka.

3. Praca pogładowa jest jedną z niewielu publikacji zbierających i analizujących dane dotyczące roli jednego z izoenzymów syntetazy tlenu azotu, odpowiedzialnego w znacznej części za wytwarzanie tlenu azotu w śródbłonku. Zmniejszona ilość tlenu azotu jest wypadkową jego syntezy i degradacji. Oba procesy są zależne od wielu czynników. Szczególnym procesem jest rozprzęganie śródbłonkowej syntetazy tlenu azotu czyli zmiana jej czynności wyrażająca się wytwarzaniem anionorodnika ponadtlennego zamiast tlenu azotu. Zjawisko to wydaje się być istotnym mechanizmem zmniejszającym faktyczną ilość tlenu azotu, a w następstwie upośledzającym liczne czynności śródbłonka, w tym działanie wazodylatacyjne. Analiza tych zjawisk u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi jest istotna nie tylko w aspekcie poznawczym, ale może mieć znaczące implikacje terapeutyczne.
4. Rozprawę doktorską lek. Anny Łuczak oceniam bardzo wysoko. Jest to pionierska praca dotycząca zespołu Sjögrena. Doktorantce udało się kompleksowo przebadać opisane zjawiska w dużej grupie bardzo starannie wyselekcjonowanych chorych. Praca ma charakter poznawczy, ale posiada także wiele odniesień praktycznych i znacząco poszerza znajomość czynników ryzyka rozwoju miażdżycy w układowych chorobach tkanki łącznej. Stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Anny Łuczak spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytułach naukowych oraz o stopniach i tytułach w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn.

zm.). Przedkładam wniosek o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Uwzględniając znaczną oryginalność przeprowadzonych badań, ich kompleksowość i staranne wykonanie przedkładam wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej. Gratuluje kol. Annie Łuczak i promotorowi p. prof. dr hab. med. Adrianowi Doroszko wielce udanej rozprawy doktorskiej. Wyrażam nadzieję, że badania przedstawione we ocenianej rozprawie będą kontynuowane.

A handwritten signature in purple ink, appearing to read 'Luzan Kuczy'.

Katowice, dnia 8 czerwca 2022 r.