

Dr hab.n.med Irena Walecka, prof CMKP
Klinika Dermatologii CMKP/CSK MSWiA
02-507 Warszawa, ul. Wołoska 137
tel. 477221813
mail: irena.walecka@cskmswia.gov.pl

Warszawa, 02.11.2022

Ocena

Pracy doktorskiej lekarz Marty Pelc pod tytułem „Ekspresja interleukiny 31 (IL-31) w skórze chorych ze świądem mocznicowym “

Świąd, definiowany jako nieprzyjemne odczucie prowadzące do drapania się jest najczęstszym obok bólu objawem podmiotowym towarzyszącym wielu dermatozom takim jak atopowe zapalenie skóry, pokrzywka, świerzbączka guzkowa czy łuszczyca. Poza chorobami dermatologicznymi świąd może towarzyszyć także chorobom ogólnoustrojowym między innymi przewlekłej chorobie nerek (świąd mocznicowy). Świąd może towarzyszyć zaburzeniom neurologicznym i psychicznym, a także być niepożądanym objawem działania leków (świąd polekowy). Bodziec świądowy jest przewodzony w układzie nerwowym przez co najmniej dwa rodzaje włókien nerwowych, włókna typu C i A, przy udziale przekaźników, takich jak histamina, prostaglandyny, acetylocholina, bradykinina i szereg cytokin, w tym także interleukinę 31 (IL-31). W literaturze opisywano korelację pomiędzy stężeniem IL-31, a nasileniem świądu i objawami klinicznymi oraz jej udział w powstawaniu stanu zapalnego. Interleukina ta występuje w przewlekłych chorobach zapalnych skóry przebiegających ze świądem, a jej duże stężenia w surowicy i zwiększone stężenia IL-31 mRNA w skórze chorych obserwuje się nie tylko u chorych na AZS, lecz także u pacjentów z przewlekłą pokrzywką, alergicznym kontaktowym zapaleniem skóry, świerzbączką guzkową, łuszczycą, pierwotnymi chłoniakami skóry czy mastocytozą. W odniesieniu do niektórych w/w (mastocytoza, AZS) obserwuje się korelację stężenia IL-31 w surowicy z ich klinicznym nasileniem.

Świąd mocznicowy, nazywany w literaturze anglosaskiej świądem związanym z przewlekłą chorobą nerek (CKD-aP, ang. *chronic kidney disease-associated pruritus*),

jest bardzo częstym i niezmiernie uciążliwym objawem zgłaszanym przez pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek (niewydolnością nerek). Występowanie świądu mocznicowego nie zależy od płci i wieku oraz rodzaju choroby leżącej u podłoża przewlekłej niewydolności nerek. Zaobserwowano również, że świąd mocznicowy nie występuje w przebiegu ostrej niewydolności nerek. Nie do końca poznana jest patofizjologia tego objawu, z czego też wynikają znaczne trudności w terapii. Przewlekły świąd u pacjentów ze schyłkową przewlekłą chorobą nerek także pacjentów dializowanych jest bardzo poważnym problemem. W latach 70. badania prowadzone wśród tych pacjentów wykazywały częstość występowania świądu u 85% chorych. Obecnie w związku z coraz doskonalszymi technikami dializacyjnymi można szacować, że częstość występowania świądu u pacjentów dializowanych wynosi od 40% do 60%. Świąd mocznicowy może pojawić się zarówno w okresie przewlekłej choroby nerek niewymagającej leczenia nerkozastępczego jak i po jego wdrożeniu. Świąd w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek może być uogólniony lub ograniczony do skóry pleców, brzucha, głowy czy ramion. Z reguły jest symetryczny, nasila się w nocy, powodując istotne problemy ze snem.

W ostatnich latach, jak już wspomniano, coraz częściej zaczęto zwracać uwagę, że przyczyną świądu może być zwiększona ekspresja cytokin, w tym IL-31. Doniesienia literaturowe dotyczące przyczyn świądu mocznicowego i roli IL-31 są bardzo nieliczne, a problem dotyczy dużej grupy osób z przewlekłą niewydolnością nerek. Wstępne badania sugerują podwyższony poziom IL-31 w surowicy chorych cierpiących na świąd mocznicowy, jednak korelacja między stężeniem interleukiny i nasileniem świądu jest niejednoznaczna. Mając powyższe na względzie uważam za w pełni zasadne poszerzenie wiedzy i podjęcie tej tematyki przez Doktorantkę.

Recenzowana rozprawa doktorska dobrze wpisuje się w aktualny nurt badawczy, stanowiąc jednocześnie istotny i oryginalny wkład w rozwój badań nad świądem mocznicowym. Podjęta przez Doktorantkę tematyka jest aktualna, a ujęcie tematu nowatorskie i interesujące.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma układ typowy dla tego typu prac naukowych. Maszynopis liczy 68 stron i składa się ze spisu treści, wykazu najczęściej używanych skrótów, wstępu, założeń i celów pracy, opisu materiału i zastosowanych metod badawczych, wyników, dyskusji, wniosków streszczenia w języku polskim i angielskim, oraz spisu piśmiennictwa, brakuje spisu rycin i tabel, które zamieszczone są w pracy, i które stanowią cenne uzupełnienie opisu wyników i dokonanych analiz statystycznych. Rozprawa doktorska jest przygotowana starannie, układ tekstu jest przejrzysty, a podział tekstu na podrozdziały ułatwia czytelnikowi zapoznanie się z poszczególnymi fragmentami rozprawy doktorskiej.

We wstępie, który obejmuje 25 stron maszynopisu, Autorka rozprawy, w oparciu o piśmiennictwo, zapoznaje czytelnika z budową i funkcją skóry, definicją, epidemiologią i patofizjologią świądu oraz rolą IL-31 w patomechanizmie świądu. W dalszej części wstępu Autorka opisuje świąd mocznicowy jego etiopatogenezę i aspekty kliniczne. Wprowadzenie stanowi podsumowanie aktualnego stanu wiedzy oraz umożliwia czytelnikowi zrozumienie wagi tematyki badań podjętych przez Doktorantkę.

W oparciu o dokonany przegląd piśmiennictwa Autorka formułuje następujące cele i założenia swoich prac badawczych. Cel rozprawy to:

- Ocena ekspresji IL-31 w skórze chorych ze świądem i bez świądu mocznicowego poddawanych leczeniu nerkozastępczemu – hemodializoterapii;
- Ocena zależności między ekspresją IL-31, a nasileniem klinicznym świądu mocznicowego;
- Ocena korelacji ekspresji IL-31 z płcią i wiekiem chorych oraz długością dializoterapii.

Uważam, że sformułowane założenia i cele pracy są w pełni zasadne i wskazują, jaki będzie kierunek dalszych badań Autorki. Zostały one trafnie ujęte, są możliwe do zrealizowania i świadczą o umiejętności planowania badań naukowych przez Doktorantkę.

Badanie było przeprowadzone w oparciu o archiwalnie zgromadzony materiał biopsyjny (40 bioptatów skóry pacjentów ze świądem i bez świądu w przebiegu przewlekłej choroby nerek). U wszystkich chorych uprzednio oceniono obecność i nasilenie świądu przy użyciu wizualnej skali analogowej. Ekspresja IL-31 w zgromadzonych bioptatach skóry była uwidoczniona metodą immunohistochemiczną z wykorzystaniem komercyjnie dostępnych przeciwciał przeciw IL-31. Ostateczna ocena była przeprowadzona z użyciem mikroskopii świetlnej, gdzie przy powiększeniu 200x-400x, dwóch badaczy niezależnie dokonało półilościowego oszacowania ekspresji posługując się pięciostopniową skalą. Ostateczne wyniki zostały poddane analizie statystycznej. Materiał biopsyjny pochodził od 40 pacjentów w wieku średnio (\pm SD) 64,6 lat (\pm 13,0), 21 kobiet i 19 mężczyzn. Wszyscy zakwalifikowani pacjenci byli przewlekle hemodializowani w Stacji Dializ w Opolu, a długość dializoterapii wynosiła średnio (\pm SD) 87,7 miesięcy (\pm 50,4). Chorzy podzieleni byli na dwie grupy, pacjenci, u których potwierdzono występowanie świądu ($n = 21, 52,5\%$) oraz pacjenci bez świądu ($n = 19, 47,5\%$). Badane grupy nie różniły się pod względem cech demograficznych i czasu leczenia dializoterapią; tj. w badanej grupie chorych hemodializowanych nie wykazano zależności obecności świądu od płci, wieku i długości trwania dializoterapii

Uzyskane przez Autorkę wyniki zostały krytycznie porównane z wynikami uzyskanymi przez innych badaczy. Podobnie jak we wprowadzeniu, również w dyskusji Doktorantka wykazała się dobrą znajomością badanego zagadnienia, umiejętnością porównania własnych wyników z wynikami innych autorów oraz krytycznym formułowaniem wniosków. Dyskusja kończy się wnioskami, które w pełni znajdują odzwierciedlenie w uzyskanych przez Doktorantkę wynikach badań.

Na podstawie przeprowadzonych badań i analizy wniosków Doktorantka wykazała, że:

1. W biopatach skóry wszystkich chorych hemodializowanych ze świądem mocznicowym, w odróżnieniu od pacjentów bez świądu, występuje ekspresja IL-31, przy czym średnia ekspresja IL-31 nie różni się w skórze chorych z i bez świądu mocznicowego.
2. Jedynie w biopatach skóry chorych ze świądem mocznicowym stwierdzana jest silna ekspresja IL-31.
3. Lokalizacja ekspresji IL-31 w skórze chorych ze świądem mocznicowym jest istotnie różna niż u chorych bez świądu; znamienne częściej obejmuje cały naskórek, lokalizując się zarówno w warstwie podstawnej jak i w warstwach ponadpodstawnych naskórka.
4. Ekspresja IL-31 w skórze chorych ze świądem mocznicowym nie koreluje z klinicznym nasileniem świądu. Nie wykazuje też zależności od czasu dializoterapii i wieku chorych, ani nie różni się wśród kobiet i mężczyzn.
5. Istnieją przesłanki przemawiające za udziałem IL-31 w patogenezie świądu mocznicowego, zagadnienie to wymaga jednak dalszych badań.

Spis piśmiennictwa obejmuje 127 pozycji, w większości z lat 2009-2015, co stanowi duży minus pracy, niedosyt budzi brak przewagi prac z lat 2018-2021. Powyższa uwaga stanowi propozycję poprawek i korekty oraz materiał do przemyśleń przed oddaniem pracy do druku w czasopiśmie medycznym i nie rzutuje na globalną pozytywną ocenę pracy. Cytowanie poszczególnych pozycji piśmiennictwa jest prawidłowe, a sam spis przygotowany starannie i zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami.

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska świadczy o wiedzy Doktorantki, która swobodnie porusza się w piśmiennictwie fachowym, umiejętnie je analizuje i adekwatnie przedstawia uzyskane przez siebie i innych autorów wyniki badań. Ponieważ ostatnie lata obfitują w prace badawcze mające na celu wyjaśnienie etiopatogenezy świądu recenzowana rozprawa doktorska doskonale zatem wpisuje się w aktualny nurt badawczy, stanowiąc istotny, oryginalny wkład w toczący się dyskurs naukowy. Podjęta przez Doktorantkę tematyka jest ze

wszech miar aktualna, a sposób ujęcia tematu ciekawy i innowacyjny. Całość stanowi podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat roli IL-31 w patogenezie świądu mocznicowego. Praca napisana jest poprawnie językowo, stylistycznie i interpunkcyjnie.

Podsumowując, rozprawę doktorską lek. Marty Pelc oceniam dobrze. Realizacja założonych celów badawczych, poprawnie dobrane i zastosowane metody badawcze i analizy statystyczne, a także swobodne poruszanie się w zakresie tematyki realizowanego zagadnienia wskazują, że Doktorantka jest osobą umiejącą zaplanować i rzetelnie przeprowadzić badanie naukowe, sformułować wnioski i krytycznie omówić uzyskane wyniki. Rozprawa odpowiada warunkom określonym w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14.03.2003 z późniejszymi zmianami (Dz. U. nr. 65, poz. 595) jak również Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19.01.2018. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora. W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Naukowej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Mart Pelc do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

*Prof. nadzw. dr. hab. n. med.
Irena Walecka - Hieronczek
Specjalista dermatolog wenerolog
Specjalista balneologii i fizykalnej
ZUS 3891974*

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 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.)

