

Uniwersytet Medyczny
we WrocławiuRPW/8354/2023 P
Data:2023-05-26

Weli

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNEm. Podhorska-Okołów
zastępca przewodniczącego

prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okołów

26 -05- 2023

Recenzja pracy doktorskiej lek. Piotr Krajewski

„Patogenetyczne i kliniczne aspekty hidradenitis suppurativa”.

Gdańsk, 2023.05.15

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
BIURO RADY DYSCYPLINY
NAUKI MEDYCZNEwpl.
dnia

26 -05- 2023

L. dz. RN-BM/

793

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska powstała w oparciu o cykl ośmiu, spójnych tematycznie prac oryginalnych, których łączny IF wynosi 41,509 pkt., MNiSW: 830 pkt., opublikowanych w czasopismach o międzynarodowym zasięgu. We wszystkich pracach Doktorant jest pierwszym autorem.

Rozprawa doktorska składa się z omówienia o klasycznym układzie, zawierającego: wstęp, informację o celach badawczych, opis materiału i wykorzystanych metody badawczych, podsumowania wyników oraz streszczenie w języku polskim, i angielskim. Dysertacja liczy 119 stron obejmuje dodatkowo wykaz stosownych skrótów, oświadczenia autorów oraz zgodę komisji bioetycznej na prowadzenie badań oraz życiorys Kandydata. Uzupełniają ją załączone kopie opublikowanych w/w prac.

Doktorant swoją pracę badawczą, która zaowocowała rozprawą na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne, dedykował jednostce chorobowej hidradenitis suppurativa (HS). Poruszył szereg problemów w aspekcie patogenetyczno-klinicznym choroby. Oceniał jakość życia chorych cierpiących z powodu HS współtworząc i walidując dedykowane temu zadaniu narzędzia, analizował nowy szlaku patogenetyczny powstania zmian skórnych w przebiegu HS oraz ocenił użyteczność badania ultrasonografii wysokiej częstotliwości w diagnostyce i leczeniu choroby.

Hidradenitis suppurativa jest przewlekłą, nawracającą i wyniszczającą chorobą zapalną jednostki włosowo-łojowej. Dotyka 0.1%-1% populacji i najczęściej rozpoczyna po okresie dojrzewania. Patogeneza schorzenia jest złożona i nie do końca poznana. Obejmuje m.in. czynniki genetyczne oraz immunologiczne. Leczenia choroby, choć wieloetapowe i zróżnicowane, często pozostaje niesatysfakcjonujące. Choroba wywiera negatywne skutki socjalno-ekonomiczne, istotnie i niebezpiecznie obniża jakość życia chorych oraz ich rodzin. Towarzyszy jej ból. Skale powszechnie stosowane w dermatologii do oceny jakości życia, nie są w stanie adekwatnie ocenić chorych z HS. Z kolei poznanie patogenez tej wieloczynnikowej choroby,

problemów z którymi mierzą się chorzy, używanie odpowiednio skonstruowanych i zwalidowanych skal dedykowanych dla tej grupy pacjentów niewątpliwie pozwolą skuteczniej ich leczyć. Wobec powyższych cieszą się bardzo, że Doktorant podjął się takiej właśnie tematyki.

Na wstępie rozprawy Doktorant krótko i treściwie zapoznaje recenzenta z epidemiologią, obrazem klinicznym i leczeniem HS. Kandydat jasno i szczegółowo sformułował założenia i cele pracy. Za zadanie postawił sobie stworzenie i walidację polskojęzycznych wersji narzędzi do oceny jakości życia chorych, specyficznym dedykowanych tej grupie, ocenę upośledzenia jakości życia oraz objawów subiektywnych zgłaszanych przez badanych pacjentów wraz z ich korelacją z nasileniem choroby i czynnikami demograficznymi. Zbadanie roli białka chemotaktycznego monocytów-1 indukowanego białkiem-1 (MCPIP1, ang. Monocyte chemoattractant protein-1-induced protein-1) w patogenezie HS oraz ocenę przydatności ultrasonografii wysokiej rozdzielczości w terapii choroby. Ambitne założenia zdradzają imponującą znajomość tematu i metodyki, a jednocześnie prezentują rozwój naukowy Doktoranta i Jego swobodne poruszanie się w różnych obszarach związanych z patogenezą, kliniką i leczeniem chorych na HS.

W dalszym etapie dysertacji recenzent ma możliwość szczegółowego zapoznania się z osiągnięciami naukowym. Zweryfikowania materiału i metod badawczych, które zostały wyczerpująco opisane. Grupy badawcze różnią się w zależności od badanego celu, co jest oczywiste, ale są reprezentatywne w badanym aspekcie. Szczegółowo przedstawiony jest proces tworzenia narzędzi do oceny jakości życia chorych na HS oraz walidacji tego instrumentu. Zadanie to niewątpliwie wymagało wielospecjalistycznej współpracy i zaplanowania kilku etapów w tym procesie. Zakończone z sukcesem podkreśla umiejętność współpracy Doktoranta oraz konsekwencję naukowo-badawczą. Do oceny zakresu eksperymentalnej części doktoratu Kandydat użył metody real time PCR celem oszacowania poziomu mRNA oraz techniki Western blot wraz z barwieniem dla zbadania ekspresji białka w skórze zmienionej i niezmienionej chorych na HS oraz w grupie kontrolnej. Do badania przetok użył głowicy liniowej 18MHz. Metod badawcze w tym statystyczne są przejrzyste i odpowiednio dobrane.

Z wynikami badań i dojrzałą dyskusją nad uzyskanymi wynikami można zapoznać się w załączonych publikacjach. Dodatkowo Kandydat opracował klarowne podsumowanie najważniejszych wyników i syntetycznie przedstawił wnioski, co świadczy o Jego dojrzałości naukowej.

Większość ze złożonych do osiągnięcia publikacji skupia się na aspekcie psychodermatologicznym HS, jakości życia pacjentów oraz towarzyszących objawach subiektywnych. Pro-

blem ten jako bardzo ważny jest szeroko reprezentowany w literaturze światowej. Jednak niewiele, wg mojej wiedzy wspartej też na bazach publikacji naukowych, miał on odślon z udziałem polskiej grupy pacjentów. Różnice regionalne i etniczne bez wątpienia mogą służyć jako fundament do zwiększania skuteczności terapii. Upatruję tu szczególnego wkładu Kandydata w rozwój dziedziny.

Bezcenne w mojej ocenie są współtworzone i zwalidowane przez Doktoranta polskie wersje językowe instrumentów specyficznych dla HS wykorzystywanych do pomiaru jakości życia. Kwestionariusze: Hidradenitis Suppurativa Quality of Life (HiSQoL) oraz Hidradenitis Suppurativa Quality of Life 24 (HSQoL-24) wg przeprowadzonych przez Doktoranta badań charakteryzowały się wysoką spójnością wewnętrzną, powtarzalnością, bardzo wysokimi współczynnikami korelacji wewnątrzklasowej oraz zadawalającą korelacją wyników z powszechnie używanymi narzędziami do oceny jakości życia w dermatologii (DLQI).

Doceniam kreatywność lek. Piotra Krajewskiego oraz umiejętność współpracy, dzięki której z autorami oryginalnej wersji kwestionariusza HSQoL-24 przeprowadził pierwszą na świecie analizę danych dotyczących użyteczności tego narzędzia w praktyce klinicznej w grupie 342 pacjentów z HS. Dowiódł, że upośledzenie jakości życia pacjentów z HS koreluje pozytywnie z liczbą zajętych obszarów ciała, czasem trwania choroby, a negatywnie z wiekiem pojawienia się pierwszych objawów. Co ciekawe, pacjenci pozostający w związkach rodzinnych lub z partnerami osiągnęli wyższe wyniki niż pacjenci bez bliskiej osoby. Kolejny praktyczny wynik uzyskany przez Kandydata w grupie 130 pacjentów z HS to przedstawiona pozytywna korelacja upośledzenia jakości życia ocenianą za pomocą HSQoL-24 oraz Dermatology Life Quality Index (DLQI) z nasileniem choroby ocenianym przez samych pacjentów. Kierunek prac lek. Piotra Krajewskiego wpisuje się w najnowsze trendy panujące w nowoczesnej medycynie. Poświęcają one wiele uwagi elementom włączenia pacjenta w proces terapeutyczny i poznanie jego potrzeb oraz problemów wywołanych chorobą.

Dwie prace Kandydata, w których analizuje dane 1795 pacjentów leczonych z powodu HS, to publikacje obejmujące największą do tej pory grupę pacjentów z ocenionym upośledzeniem jakości życia przy pomocy kwestionariusza DLQI. Doktorant w manuskryptach tych dowodzi, że choroba wywiera silnie negatywny wpływ na jakość życia pacjentów. Rośnie ona wraz ze wzrostem nasilenia zmian chorobowych czy odczuwanego bólu. Ból towarzyszący chorobie odczuwa 80% pacjentów. Jego nasilenie jest istotnie wyższe przy ciężkim przebiegu choroby, zajęciu większego obszaru skóry oraz u osób palących.

Szczególnie zaintrygowała mnie praca poświęcona ocenie ekspresji białka MCP1P1 w skórze pacjentów z HS. Analiza przeprowadzona na dwóch poziomach tj. mRNA i białka

wnosi wyższą wartość merytoryczną niż ocena jedynie poziomu mRNA. Wiadomym jest, że poziom białka nie musi powtarzać tendencji obserwowanej dla mRNA, a z punktu widzenia klinicznego produkt końcowy jest istotnym. Praca ta niesie walor innowacyjny i ma szansę wyznaczyć nowe kierunki poszukiwań terapeutycznych. I to nie jest ostatnie słowo Kandydata w zakresie nowatorstwa.

Na podstawie wyników międzynarodowego projektu badającego użyteczność ultrasonografii (USG) wysokiej częstotliwości w diagnostyce i leczeniu HS, po raz pierwszy opisano występowanie „obrazu torów kolejowych” wewnątrz tuneli, który odpowiada procesowi pseudoepitelializacji. Lek. Piotr Krajewski z współautorami udowodnili, że tunele, w których obserwowano ten obraz nie odpowiadały na leczenie adalimumabem i wymagały wykonania zabiegu chirurgicznego. Praktyczny aspekt tego opracowania wart jest zaakcentowania.

Na podstawie uzyskanych wyników badań Doktorant wyciągnął konkretne, spójne wnioski i proponuje praktyczne rozwiązania. Lek. Piotr Krajewski jest współtwórcą polskojęzycznych wersji specyficznych dla HS kwestionariuszy HiSQoL i HSQoL-24, co pozwala na rzetelną ocenę jakości życia polskich pacjentów z HS w codziennej praktyce klinicznej i badaniach naukowych. Kwestionariusz HSQoL-24 jest niezawodnym, specyficznym dla HS narzędziem do pomiaru jakości życia wśród pacjentów z HS w rzeczywistych warunkach klinicznych. Samodzielna ocena ciężkości nasilenia HS wydaje się być bardziej użyteczna niż skala Hurley, szczególnie w odniesieniu do badania zależności z upośledzeniem jakości życia. HS jest chorobą mającą wysoce negatywny wpływ na jakość życia chorych. Codzienny ból dotyka zdecydowaną większość pacjentów z HS, a jego nasilenie koreluje z upośledzeniem jakości życia. Zaburzenia ekspresji MCP1P1 na poziomie białka, jak i mRNA, mogą odgrywać rolę w powstawaniu zmian zapalnych w przebiegu HS. Występowanie ultrasonograficznego obrazu „torów kolejowych” w przetokach skórnych jest samodzielnym, negatywnym czynnikiem predykcijnym odpowiedzi na leczenie adalimumabem.

Dysertacja doktorska lek. Piotra Krajewskiego jest źródłem solidnej, aktualnej wiedzy na temat HS. Praca jest przemyślana i napisana starannym językiem, co sprawia, iż czyta się ją z przyjemnością. Doskonała znajomość tematu, patogenezę choroby, poprzez trafnie postawione hipotezy badawcze, konsekwencja w badaniach i logiczne rozwinięcie wątków badawczych wraz z dyskusją świadczą o dojrzałości naukowej Doktoranta. Na pochwałę zasługuje nie tylko sama hipoteza badawcza, ale praktyczny aspekt wykorzystania wyników w celu usprawnienia leczenia z nadzieją na wprowadzenie nowych metod terapeutycznych. Wysoce satysfakcjonujący jest obserwowany poprzez cykl przedstawionych prac rozwój naukowy Kandydata.

W tym miejscu pragnę nadmienić, że dorobek naukowy lek. Piotra Krajewskiego nie ogranicza się li tylko do prac przedstawionych w cyklu. Składa się na niego 66 artykułów zarówno w Polskich, jak i międzynarodowych czasopismach, w tym 28 z nich Kandydat jest autorem. Całkowity IF = 267,08 punktów, punktacja MEiN = 5615, a wartość IF jako 1 autor wynosi 142,98 pkt. Index Hirsh'a według: Google Scholar = 12. Kandydat był Laureatem licznych grantów i stypendium naukowych m.in. „Dolnośląscy liderzy medycyny”, Stypendium dla Młodych Naukowców Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Stypendium Regionalnej Inicjatywy Doskonałości Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, PTD, EADV, Uniwersytetu Przyszłości Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, International Society of Dermatology Mentorship Program. Uhonorowany licznymi nagrodami i wyróżnieniami m.in. Finalista 21. edycji Nagród Naukowych Polityki, Laureat konkursu "Uniwersytet Przyszłości" i ambasador Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Finalista nagród Młode Talenty, Laureat stypendium im. Ludwika Hirshfelda Wrocławskiego Centrum Akademickiego. Odbył 3 staże zagraniczne w Hiszpanii. Aktywnie współpracuje na niwie międzynarodowej z naukowcami Uniwersytetów w Mainz, Granadzie, Saragossie, Walencji.

Biorąc pod uwagę, że Doktorant zaproponował ciekawy temat badawczy, zaplanował oraz przeprowadził oryginalne badania, z wykorzystaniem odpowiedniej metodyki i starannie dobranych grup badawczych, poprowadził wnikliwą analizę wyników, dojrzałą dyskusję, świadczącą o bardzo dobrej znajomości zagadnienia i szerokiej analizie piśmiennictwa, wreszcie zważywszy na możliwy aspekt praktycznego wykorzystania uzyskanych wyników uważam, że Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)” i wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Piotra Krajewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto biorąc pod uwagę w/w wnioskuje o wyróżnienie przedstawionej mi do recenzji dysertacji doktorskiej argumentując dodatkowo następująco:

- łączny IF prac przedstawionych do osiągnięcia naukowego opublikowanych w czasopismach o międzynarodowym zasięgu wynosi 41,509 pkt. i zawiera 8 prace oryginalnych, w których Doktorant jest pierwszym i wiodącym autorem.
- dysertacja opracowana jest i przedstawiona w sposób świadczący o dojrzałości naukowej Doktoranta, opanowaniu przez Niego warsztatu naukowego na wysokim poziomie i wyjawia głęboką wiedzę Doktoranta w zakresie popełnionego tematu.
- wyniki badań mają charakter nowatorski

GDĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii
ul. Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk tel. +48 58 584-40-10, fax. +48 58 584-40-20

- efekt pracy oprócz wysoko ocenionego waloru poznawczego wnosi praktyczne zastosowania

prof. dr hab. n. med. Magdalena Trzeciak

specjalista dermatolog - wenerolog

specjalista alergolog

3561605

prof. dr. hab. n. med. Magdalena Trzeciak