



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	07 -08- 2023
L. dz. RN-BM/	1411

dr hab. n. med. Andrzej Jaworek
Katedra i Klinika Dermatologii UJ CM w Krakowie
ul. Botaniczna 3, 31-501 Kraków

Kraków 02.08.2023

Vidi
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Malon
prof. dr hab. Agnieszka Hajoń

Recenzja pracy Doktorskiej,

Pani lek med. Kamili Wali – Zielińskiej

pt.. ***Badania nad neuroprzekaźnikami w patogenezie
świądu mocznicowego.***

praca wykonana w Katedrze i Klinice Dermatologii. Wenerologii i Alergologii
Uniwersytetu Medycznego im Piastów Śląskich we Wrocławiu

Promotor:

Pan Prof. dr hab. n. med. dr h.c. Jacek Szepietowski

Przedmiotem przedstawionej mi do recenzji pracy doktorskiej Pani lek med. Kamili Wali – Zielińskiej pt. **Badania nad neuroprzekaźnikami w patogenezie świądu mocznicowego**, są badania związane ze świądem występującym w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek. Świąd mocznicowy/świąd nerkowy jest objawem szczególnie dręczącym pacjentów – powodującym zaburzenia snu, depresję i znacząco obniżającym jakość życia. Świąd w chorobach nerek jest niezależnym czynnikiem prognostycznym niepomyślnego przebiegu choroby u pacjentów dializowanych. Pomimo badań etiopatogeneza świądu mocznicowego jest słabo



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

poznana, a do obiecujących „tropów patofizjologicznych” należy ten związany z zaburzeniem interakcji pomiędzy skórą, a obwodowym układem nerwowym. Podobnie, efektywne leczenie świądu mocznicowego to wciąż szczególne wyzwanie terapeutyczne. Wśród nowszych leków stosowanych w tym wskazaniu szczególne znaczenie mają agoniści receptorów opioidowych. Przedmiot badań wybranych przez Panią lek. med. Kamilę Walę – Zielińską jest zatem bardzo aktualny i potrzebny. Co więcej, Doktorantka, poprzez osobę promotora – Pana Prof. dr hab. n. med. dr h.c. Jacka Szepietowskiego, Światowego Autorytetu w tematyce świądu, miała możliwość korzystania z unikalnych możliwości wykonania badań w wielospecjalistycznym zespole badawczym.

Pani lek med. Kamila Wala – Zielińska przygotowała dysertację doktorską w oparciu o cykl trzech publikacji zbiorowych, w których Doktorantka jest każdorazowo pierwszym autorem. Dwie prace cyklu mają charakter prac oryginalnych, natomiast jedna poglądowy. Wszystkie artykuły zostały opublikowane w latach 2022-2023. Każda z prac cyklu ukazała się w anglojęzycznym, recenzowanym czasopiśmie naukowym posiadającym współczynnik wpływu (IF, *impact factor*): jedna w *Pharmaceuticals* (IF=5.215 pkt.) oraz dwie w *Journal of Clinical Medicine* (IF=4.964 pkt.). Sumaryczny IF cyklu prac będącego podstawą Rozprawy Doktorskiej wynosił 15,143 pkt (Punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki 380 pkt.) Każda z trzech prac zachowuje spójność tematyczną i jest ściśle związana z problematyką dysertacji doktorskiej. Doktorantka dołączyła do dysertacji pełne teksty wszystkich trzech prac cyklu oraz oświadczenia współautorów, którzy potwierdzili jej wiodący wkład w przygotowanie manuskryptów.



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Rozprawa liczy 76 strony maszynopisu i ma układ typowy dla dysertacji doktorskich opartych na monochromatycznym cyklu publikacji. Praca przygotowana jest w wyjątkowo czytelny sposób zarówno w zakresie konstrukcji zadania naukowego, jak i prezentacji wyników. Na początku znajduje się spis publikacji, będących podstawą dzieła, wraz z ich liczbą impaktową oraz punktacją Ministerstwa Edukacji i Nauki.

Następnie Doktorantka umieściła wykaz skrótów używanych w dalszych częściach rozprawy, co ułatwia czytanie zapoznawanie się z treścią. Kolejnym elementem rozprawy jest szczegółowe omówienie badanych zagadnień podzielone na Wstęp, Cel badania (z wyróżnieniem Celi szczegółowych zawartych w poszczególnych artykułach cyklu), Materiał i Metody, oraz Podsumowanie wyników i Wnioski (5 stron). Kolejne części rozprawy stanowią Przedruki artykułów (39 stron), Streszczenia pracy w języku polskim (2 strony) i angielskim (2 strony), Życiorys naukowy Doktoranta (2 strony), Spis publikacji stanowiących dorobek naukowy (4 strony) oraz Oświadczenia współautorów (11 stron). Do pracy dołączona została Zgoda na badanie Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu Nr KB-253/2023 (2 strony).

W pierwszym artykule cyklu pt. Difelikefalin in the Treatment of Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus: A Systematic Review Doktorantka w oparciu o wytyczne PRISMA dokonała przeglądu systematycznego literatury (bazy PubMed, Ebsco, GoogleScholar) dotyczącego zastosowania difelikefaliny w terapii świądu mocznicowego w przebiegu dializoterapii. Ten bardzo ciekawy (i użyteczny praktycznie) artykuł kończy wniosek, że ze względu na swoją udowodnioną



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa (obserwowane czasem objawy niepożądane dotyczyły głównie przewodów pokarmowych), difelikefalina (w dawce 0.5µg/kg) jest obiecującym lekiem w tym wskazaniu.

W kolejnej pracy cyklu pt. Elevated Level of Serum Neurotrophin-4, but Not of Brain-Derived Neurotrophic Factor, in Patients with Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus Pani lek. med. Kamila Wala – Zielińska wraz z zespołem podjęła próbę oceny stężenia w surowicy chorych dializowanych (ze świądem oraz bez świądu) oraz grupy kontrolnej neurotrofiny-4 (NT-4) i neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF). Dodatkowo u pacjentów analizowano nasilenie świądu oraz jakość życia pacjentów (skale odpowiednio: NRS oraz ItchyQoLi UP-Dial). Wyniki oznaczeń wykazały istotnie statystycznie wyższy poziom NT-4 w grupie chorych ze świądem, przy braku różnic w zakresie stężeń BDNF pomiędzy pacjentami. Nie stwierdzono również korelacji między stężeniami NT-4 ani BDNF w surowicy krwi a nasileniem świądu.

W trzeciej pracy cyklu pt. Endogenous Opioid Imbalance as a Potential Factor Involved in the Pathogenesis of Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus in Dialysis Patients Doktorantka podjęła ambitny trud oceny stężenia endogennych opioidów (met-enkefaliny, leu-enkefaliny, beta-endorfiny, i dynorfiny A) w surowicy krwi pacjentów dializowanych ze świądem i bez oraz w grupie kontrolnej. Dodatkowo podjęto próbę określenia korelacji między stężeniem badanych czynników, a występowaniem i nasileniem świądu. Obserwowane przez Doktorantkę stężenie met-enkefalina było istotnie statystycznie wyższe w grupie pacjentów ze



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

świadem w porównaniu z grupą kontrolną. Dodatkowo stwierdzono istotnie statystycznie niższe stężenia beta-endorfiny i dynorfiny A u pacjentów dializowanych ze świadem w porównaniu z grupą kontrolną. Obserwowano także istotnie niższy stosunek stężenia beta-endorfiny do stężenia dynorfiny A w grupie pacjentów ze świadem w porównaniu z pacjentami bez świadu i grupą kontrolną.

Pani lek med. Kamila Wala – Zielińska podsumowała wyniki swych badań przedstawiając 4 logiczne i wyważone wnioski końcowe, które stanowią logiczne podsumowanie badań i w sposób bezdyskusyjny wynikają z otrzymanych analiz.

Przedstawiony jako podstawa dysertacji doktorskiej cykl trzech publikacji potwierdza, że Doktorantka wykazała się zdolnością do samodzielnego prowadzenia badań naukowych i analitycznego myślenia. Ambitny cel, jaki postawiła przed sobą Pani lek med. Kamila Wala – Zielińska budzi moje uznanie. Kompleksowość i nowatorstwo dotychczas przeprowadzonych analiz i badań pozwalają z dużym prawdopodobieństwem założyć, że dalsza praca Doktorantki w zakresie tej tematyki umożliwi jej jeszcze pełniejszą eksplorację, do czego bardzo zachęcam.



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Podsumowanie recenzji

Wysoko oceniam pracę doktorską Pani. lek med. Kamili Wali – Zielińskiej. Przedstawiony cykl publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej stanowi wartościową i oryginalną analizę trudnego problemu współczesnej dermatologii i nefrologii. Składam wyrazy szczególnego uznania na ręce Promotora – Pana Prof. dr hab. n. med. dr h.c. Jacek Szepietowski, bezdyskusyjnego Autorytetu Światowego badań nad świądem, Przewodniczącego Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Kierownika Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii we Wrocławiu za tak efektywne wsparcie i pokierowanie pracą naukową Doktorantki.

Z przekonaniem stwierdzam, że rozprawa lek med. Kamili Wali – Zielińskiej pt. Badania nad neuroprzekaźnikami w patogenezie świądu mocznicowego spełnia wszelkie wymogi i kryteria rozprawy doktorskiej określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668). Wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medycznej Uniwersytetu Medycznego w we Wrocławiu o dopuszczenie Pani Badania nad neuroprzekaźnikami w patogenezie świądu mocznicowego. do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Pragnę także zgłosić **wniosek o wyróżnienie** Doktorantki z uwagi na szczególnie wysoką wartość zarówno merytoryczną pracy (potwierdzoną IF=15.143 pkt.), jak i możliwość przełożenia uzyskanych wyników na codzienną praktykę kliniczną.

dr hab. med. Andrzej Jaworek

Dr hab. n. med.
Andrzej Jaworek
specjalista chorób skóry,
wenerolog, alergolog
1596306

Andrzej Jaworek



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

1200300
KRAKÓW
KRAKÓW
KRAKÓW
KRAKÓW

4/2018