



Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	06-09-2024
L. dz. RN-EW/	1201

Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

KATEDRA I KLINIKA CHOROÓB SKÓRNYCH I WENERYCZNYCH

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Mariola Marchlewicz

Szczecin 04 września 2024r.

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Lek. Beata Jastrząb-Miśkiewicz

Cykl publikacji powiązanych tematycznie

Tytuł rozprawy „Aspekty kliniczne i immunologiczne chorób
z hidradenitis suppurativa”

PROMOTOR: Prof. dr hab. n. med. Łukasz Matusiak

Uwagi ogólne

Hidradenitis suppurativa (HS, trądzik odwrócony, ropnie mnogie pach) to przewlekła, nawracająca, zapalna choroba mieszków włosowych. W jej przebiegu powstają bolesne, głębokie, zmiany zapalne ze skłonnością do rozmiękania i tworzenia przetok oraz tworzenia blizn. Zmiany występują najczęściej w obrębie pach, pachwin i okolicy anogenitalnej. Choroba zwykle rozpoczyna się po okresie dojrzewania płciowego, częściej u kobiet, osób otyłych oraz palących tytoń. Przebieg choroby jest długotrwały, leczenie bywa mało skuteczne. Choroba powoduje zarówno nasilone dolegliwości somatyczne, jak również może mieć duży negatywny wpływ na jakość życia pacjentów. Uważa się, że HS ma złożoną etiologię, z udziałem czynników genetycznych i środowiskowych. Rozważa się udział stylu życia, hormonów, drobnoustrojów oraz czynników immunologicznych. Jednak, dokładny patomechanizm HS nie został jeszcze poznany.

Z kolei, zapalenie przyzębia (*periodontitis*) jest przewlekłą i wieloczynnikową chorobą zapalną związaną z zaawansowaną dysbiozą biofilmu bakteryjnego w kieszonek przyzębowych. Choroba prowadzi do postępującej destrukcji aparatu zawieszeniowego zębów. Główne objawy kliniczne to krwawienie w czasie sondowania kieszonek, zniszczenie przyczepu łącznotkankowego i utrata kości wyrostka zębodołowego. Do czynników ryzyka

zapalenia przyzębia zalicza się kilka czynników, np. nieprawidłową higienę jamy ustnej, otyłość, cukrzycę, palenie tytoniu oraz stres. Rolę mogą odgrywać również czynniki genetyczne i immunologiczne. Występuje tu także zwiększona synteza mediatorów prozapalnych, co może skutkować destrukcją tkanek przyzębia oraz rozwojowi innych procesów zapalnych w organizmie. Wykazano, że zapalenie przyzębia może współistnieć z innymi chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym, jak przewlekła obturacyjna choroba płuc, przewlekłe choroby nerek, reumatoidalne zapalenie stawów oraz łuszczyca.

Hidradenitis suppurativa i zapalenie przyzębia wykazują podobieństwo zarówno w zakresie patogenezы związanej z nadmierną produkcją mediatorów zapalnych, jak również w zakresie czynników ryzyka prowadzących do rozwoju tych schorzeń.

Hidradenitis suppurativa, ze względu na często ciężki i przewlekły przebieg, nasilone dolegliwości a także negatywny wpływ na jakość życia pacjentów, stanowi wyzwanie dla nowoczesnej medycyny.

Dlatego, uważam że tematyka poruszana przez Doktorantkę jest ważna dla lepszego zrozumienia złożonych mechanizmów uczestniczących w etiopatogenezie tego schorzenia, czynników ryzyka oraz powiązań HS z innymi chorobami (zapalenie przyzębia), co może przyczynić się do nowego – interdyscyplinarnego podejścia w opiece nad pacjentem z HS i przyczynić się do jego skuteczniejszego leczenia.

Ocena struktury rozprawy i zgodności z tytułem

Rozprawa doktorska oparta jest o cykl trzech interesujących monotematycznych artykułów opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych indeksowanych w bazie PubMed i uwzględnionych na liście Journal Citation Reports oraz znajdujących się w wykazie czasopism naukowych Ministerstwa Edukacji i Nauki (łączna punktacja MEiN za artykuły należące do cyklu - 340 punktów). Doktorantka uzyskała za Artykuły wchodzące w skład rozprawy doktorskiej łączny współczynnik wpływu (Impact Factor – IF) 10,3. We wszystkich artykułach Doktorantka jest pierwszym i wiodącym autorem.

Rozprawa Praca autorstwa lek. Beaty Jastrzab-Miśkiewicz, zatytułowana „Aspekty kliniczne i immunologiczne chorych z hidradenitis suppurativa” obejmuje Wykaz cyklu prac stanowiących rozprawę doktorską - uwzględniające tytuł, nazwę czasopisma w którym

opublikowano artykuł, rok, tom, strony, Wykaz skrótów, Omówienie rozprawy doktorskiej zawierające: Wstęp, Cel badań, Problemy badawcze, Cele szczegółowe, Materiał i metody, Podsumowanie wyników, Etyka, Wnioski, Artykuły cyklu prac stanowiących rozprawę doktorską, Streszczenie w języku polskim, Streszczenie w języku angielskim, Opinię komisji bioetycznej, Curriculum vitae, Wykaz dorobku naukowego Doktorantki, Oświadczenia współautorów.

Piśmiennictwo zawarte jest w poszczególnych publikacjach, jest odpowiednio dobrane i zacytowane, są to pozycje anglojęzyczne. Doktorantka powołuje się zarówno na prace starsze, klasyczne, stanowiące podstawę do dalszych badań, jak i na najnowsze, pochodzące z ostatnich 5 lat, **co świadczy o Jej bardzo dobrej orientacji w tematyce badanych zagadnień.**

Edytorsko praca, łącznie ze wszystkimi publikacjami jest przygotowana starannie, czytelna, ilustrowana wieloma tabelami.

Ocena zawartości treściowej

We WSTĘPIE Doktorantka opisała w sposób czytelny i zwięzły definicję i objawy a także czynniki uczestniczące w patogenezie *Hidradenitis suppurativa* oraz wpływ tej przewlekłej zapalnej choroby na jakość życia pacjentów. Wskazała na udział okluzji mieszka włosowego i lokalnego uszkodzenia komórek (mechaniczne tarcie w obrębie fałdów skórnych) w pobudzaniu cząstek molekularnych związanych z uszkodzeniem (DAMPs). DAMPs oraz związanych z drobnoustrojami (PAMPs), które indukują produkcję cytokin (m.in. TNF, IL-1, IL-17, IL-23) i chemokin (m.in. CXCL1, CXCL2, CXCL8) prowadząc do okołonaczyniowego i okołomieszkowego nacieku z komórek zapalnych, takich jak neutrofile, makrofagi i komórki dendrytyczne. To z kolei nasila hiperplazję i hiperkeratozę skutkując okluzją mieszka włosowego.

Następnie Doktorantka opisała Zapalenie przyzębia (*periodontitis*), które także jest przewlekłą i wieloczynnikową chorobą zapalną związaną z zaawansowaną dysbiozą w kieszonkach przyzębowych, prowadzącą do postępującej destrukcji aparatu zawieszeniowego zębów. Wymieniła główne objawy kliniczne oraz bakterie przyczyniają się do powstawania zapalenia przyzębia

Co istotne wskazała na fakt, że HS i *periodontitis* wykazują podobieństwo nie tylko w zakresie patogenezy związanej z nieprawidłową odpowiedzią immunologiczną komórek i nadmierną produkcją mediatorów zapalnych, ale także w zakresie czynników ryzyka ich wystąpienia.

Podsumowując tę część pracy, stwierdzam, że Doktorantka posiada szeroką wiedzę w podjętej tematyce bardzo dobrze ją wykorzystwała przy pisaniu tego rozdziału.

W dalszej części pracy Doktorantka określiła **cel pracy** oraz cele szczegółowe. Głównym Celem badań wchodzących w skład rozprawy doktorskiej była ocena stanu przyzębia i charakterystyka jego mikrobiomu u osób z HS, określenie prevalencji zapalenia przyzębia u chorych na HS oraz lepsze poznanie patogenezy tych chorób. Dodatkowo skupiono się na podsumowaniu aktualnej wiedzy na temat kluczowego mechanizmu patogenetycznego HS, za jaki uważa się okluzję mieszka włosowego.

Cele szczegółowe to:

1. Analiza stanu przyzębia i określenie prevalencji zapalenia przyzębia u pacjentów z HS oraz ocena zależności pomiędzy stanem przyzębia a nasileniem HS i czynnikami demograficznymi.
2. Charakterystyka mikrobiomu przyzębia u pacjentów z HS oraz jego porównanie do mikrobiomu pacjentów z *periodontitis* (bez HS) oraz zdrowej grupy kontrolnej.
3. Dokonanie przeglądu piśmiennictwa dotyczącego patogenezy HS, jako składowej tetrady okluzji mieszka włosowego.

Materiał i metody

W badaniu stanowiącym podstawę pierwszej publikacji uczestniczyło 55 pacjentów z HS oraz odpowiadająca im liczba zdrowych osób stanowiących grupę kontrolną.

W drugim badaniu spośród grupy pacjentów z HS wyselekcjonowano 30 osób, u których wykluczono zapalenie przyzębia – stanowili oni pierwszą grupę badaną. Drugą grupę badaną stanowiło 30 pacjentów z zapaleniem przyzębia bez innych chorób współistniejących. Grupę kontrolną stanowiło 30 osób bez obciążeń zdrowotnych.

Od pacjentów włączonych do badania zebrano wywiad, obejmujący dane demograficzne, wywiad w kierunku używania produktów zawierających nikotynę, dane dotyczące chorób towarzyszących oraz dotychczasowych sposobów leczenia.

Podczas przedmiotowego badania dermatologicznego skóry pacjentów z HS oceniono lokalizację, liczbę oraz rodzaju zmian chorobowych. Zaawansowanie HS zostało ocenione za pomocą dwóch powszechnie używanych skal: Hurleya oraz IHS4 (ang. International HS Severity Scoring System).

Każdy pacjent został zbadany przez periodontologa. Oceniano obecność zapalenia przyzębia oraz jego nasilenie, pobrano próbki poddziąsłowej płytki bakteryjnej w celu wykonania badań mikrobiologicznych. Do oceny bakteriologicznej wykorzystano test oparty na reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RT-PCR), który umożliwił ilościowe określenie całkowitej liczby bakterii w kieszonce zębowej (TBC) oraz jakościowe i ilościowe oznaczenie 9. kluczowych periopatogenów (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Peptostreptococcus micros*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eubacterium nodatum*, *Campylobacterium gingivalis* i *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*).

Do analizy statystycznej wykorzystano oprogramowanie IBM SPSS Statistics v. 26 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Dane przedstawiono jako średnia \pm odchylenie standardowe (SD). $P < 0,05$ uznano za istotne statystycznie.

Z obowiązku recenzenta zauważam, że w tym miejscu pracy Doktorantka nie wymieniła testów statystycznych, które zostały wykorzystane do analizy rozkładów i różnic między grupami, jakkolwiek w każdej z publikacji zostały one określone i były zastosowane prawidłowo.

Cykl rozpoczyna publikacja **“The prevalence of periodontitis and assessment of oral microbiota In patients with hidradenitis suppurativa: a descriptive cross-sectional study”** opublikowana została w J Clin Med, w 2022 (IF +3,9; MEiN – 140 pkt). W badaniu stanowiącym podstawę tej publikacji wykazano zwiększoną częstość występowania zapalenia przyzębia w grupie pacjentów z HS vs grupa kontrolna ($p < 0,001$). W grupie osób z HS stwierdzono wyższe wartości TBC w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej ($p < 0,05$). U pacjentów z HS częściej izolowano bakterie *T. denticola*, *T. forsythia*, *P. micros*, *F.*

nucleatum i *C. gingivalis* ($p < 0,01$) vs grupa kontrolna, natomiast nie stwierdzono istotnej różnicy w zakresie występowania *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* i *E. nodatum* w obu badanych grupach. Nasilenie zmian HS oceniane w obu skalach: Hurleya i IHS4 nie wykazało istotnego związku z TBC i ilością patogenów przyzębia.

W drugiej publikacji, „**The composition of subgingival microbiome in hidradenitis suppurativa and periodontitis patients**” opublikowanej w *Pathogens*, w 2023 (IF = 3,7; Punkty MEiN = 100) Doktorantka wykazała, średnia liczba kopii TBC była wyższa w obu grupach badanych, tj. u pacjentów z HS (bez *periodontitis*) i zapaleniem przyzębia (bez HS) w porównaniu do osób z grupy kontrolnej. Wszystkie badane bakterie periopatogenne z wyjątkiem *A. actinomycetemcomitans* były izolowane statystycznie istotnie częściej w obrębie płytki poddziąsłowej u pacjentów z HS, jak i *periodontitis* vs grupa kontrolna. Najczęściej izolowanym patogenem w grupie HS (70%) i w grupie z zapaleniem przyzębia była *T.denticola*, natomiast w grupie kontrolnej najczęstszym drobnoustrojem była *C. gingivalis*. Ponownie nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy TBC i liczbą poszczególnych periopatogenów a nasileniem HS.

W ostatniej z cyklu pracy, „**Hidradenitis suppurativa and follicular occlusion syndrome: where is the pathogenetic link?**” (*Clin Derm* 2023 IF=2,7: MEiN=100pkt), będącej pracą poglądową, Doktorantka omówiła, posługując się biegłymi danymi z literatury, patogenezę HS oraz powiązania tego schorzenia z innymi jednostkami chorobowymi zaliczanymi do tetrady mieszka włosowego (FOT). Zespół ten wraz z HS tworzą trądzik skupiony (AC), różnowarstwowe zapalenie skóry głowy (DS) i torbiel pilonidalna (PC). Autorka wskazała, iż patogenеза tych chorób jest wieloczynnikowa i nie została jeszcze w pełni wyjaśniona, niemniej wydaje się że kluczową rolę może odgrywać stymulacja wrodzonego i nabytego mechanizmu odpornościowego. Schorzenia te mają wiele wspólnych cech patogenetycznych i klinicznych, ale wykazują także pewne różnice, dlatego należy je traktować jako odrębne jednostki wymagające indywidualnego podejścia.

Wyniki prac Doktorantki, zawartych w rozprawie doktorskiej, wskazują na zwiększoną częstość występowania dodatkowych schorzeń w grupie chorych z HS, takich jak zapalenie przyzębia oraz pozostałych składowych FOT, co warunkuje potrzebę interdyscyplinarnego

podejścia do pacjenta. Podkreślają również konieczność prowadzenia dalszych badań mających na celu lepsze poznanie mechanizmów warunkujących rozwój jednostki chorobowej, jaką jest HS.

Recenzowana dysertacja ma logiczną konstrukcję, na którą składają się dobrze zaplanowane, przemyślane i dobrze dobrane publikacje, stanowiące duży wkład w rozwój naukowy nauk medycznych.

Wnioski, wysnute na podstawie uzyskanych wyników badań i przeglądu literatury, odpowiadają w pełni postawionym celom badań:

1. Częstość występowania zapalenia przyzębia oraz patogenów związanych z zapaleniem przyzębia u pacjentów z HS jest istotnie wyższa w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej.
2. Pacjenci z HS i zapaleniem przyzębia wykazują podobieństwa w składzie mikrobiomu poddziąsłowego, a *T. denticola* była najczęściej izolowanym patogenem.
3. U osób z HS konieczne jest wdrożenie podejścia interdyscyplinarnego polegającego między innymi na współpracy między dermatologami i periodontologami.
4. Składowe FOT, do których zalicza się HS, AC, DS i PC należy traktować jako odrębne jednostki wymagające indywidualnego podejścia i traktowania.

Podsumowanie

Przedstawiona rozprawa doktorska **Lek. Beaty Jastrzab-Miśkiewicz** pod tytułem „**Aspekty kliniczne i immunologiczne chorych z hidradenitis suppurativa**”, stanowi **oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i potwierdzenie bardzo dobrej znajomości badanych zagadnień**. Wskazuje również, że Doktorantka jest **bardzo dobrze przygotowana do prowadzenia badań naukowych**, w sposób rzetelny przeprowadziła badania i krytycznie je przeanalizowała. **Wartość naukową pracy oceniam bardzo wysoko. Wybór podjętej problematyki badawczej uważam za bardzo trafny i aktualny**. Uzyskane wyniki znalazły uznanie, uzyskując akceptację do opublikowania w renomowanych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym. Mogą się również przyczynić do poszerzenia naszej wiedzy w badanej dziedzinie i bardziej holistycznego podejścia do leczenia pacjentów z HS.

Praca została przygotowana bardzo poprawnie pod względem formalno–językowym, stylistycznym i interpunkcyjnym.

Zatem stwierdzam, że Rozprawa doktorska **Lek. Beaty Jastrzęb-Miśkiewicz**, spełnia warunki 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), w związku z powyższym wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie **Lek. Beaty Jastrzęb-Miśkiewicz** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie **wnoszę o wyróżnienie pracy**, z uwagi na opublikowanie wyników badań w czasopismach o wysokim współczynniku IF, wykorzystanie różnorodnych metod badawczych, profesjonalnie opracowanie wyników badań, a także bardzo duże znaczenie praktyczne badań.

