

Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu



RPW/15238/2024 P
Data: 2024-08-28



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	28-08-2024
L. dz. RN-BM/	1173

dr hab. n. med. Andrzej Jaworek

Kraków 26.08.2024

Katedra Dermatologii UJ CM w Krakowie

ul. Botaniczna 3, 31-501 Kraków

VIDI
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Przebieg Inicjacji
prof. dr hab. Agnieszka Hałoń

Recenzja pracy Doktorskiej,

Pani lek med. Katarzyny Krefft-Trzcienieckiej

pt. *Wpływ leczenia autologicznymi komórkami macierzystymi na wybrane aspekty kliniczne i psychospołeczne u pacjentek z łysieniem androgenowym*

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

Promotor:

Pani dr hab. n. med. Danuta Nowicka

Łysienie (skóry głowy owłosionej) można zdefiniować jako szybsze, niż fizjologiczne zmniejszenie ilości włosów terminalnych. Najogólniejszy podział przyczyn łysienia dzieli ten objaw na łysienie bliznowaciejące (nieodwracalne; dochodzi do uszkodzenia mieszków włosowych) oraz niebliznowaciejące (odwracalne; mieszki włosowe są zachowane). Najczęstszą, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn, przyczyną łysienia (spośród ponad 500 postaci utraty włosów) jest łysienie androgenowe (ang. androgenetic alopecia; AGA). Choroba dotyka 80% mężczyzn i 50% kobiet około 70 roku życia, a ilość chorych rośnie wraz z wiekiem. Istotą

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



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI COLLEGIUM MEDICUM

AGA jest stopniowe skracanie fazy anagenu (wzrost ilości włosów telogenowych) z powolną, postępującą miniaturyzacją mieszków włosowych. Kliniknym efektem tych zjawisk jest zmiana włosów ostatecznych w cienkie, odbarwione i krótkie włosy meszkowe. Stopień nasilenia AGA u mężczyzn ocenia się powszechnie w skali Hamiltona-Norwooda, natomiast u kobiet w skali Ludwiga. U mężczyzn wzorzec łysienia (ang. male pattern hair loss; MPHL) obejmuje przesuwanie się linii czołowej ku tyłowi i/lub przerzedzenie włosów w okolicy wierzchołkowej. U kobiet (Female PHL; FPHL) obserwuje się następujące wzorce AGA: typ Ludwiga (centralne, rozlane przerzedzenie włosów obejmujące okolice czołową i ciemieniową, z zachowaniem prawidłowej linii czołowej owłosienia), typ Olsena (przerzedzenie włosów tylko w okolicy centralnej części okolicy czołowej; objaw choinki bożonarodzeniowej) oraz typ Hamiltona (analogiczny jak MPHL). Pomimo nazwy, etiopatogeneza AGA jest wieloczynnikowa. Najważniejszym elementem patofizjologicznym AGA jest genetycznie uwarunkowana, lokalna (zwłaszcza w okolicy czołowej i potylicznej) zwiększona wrażliwość mieszków włosowych na dihydrotestosteron (DHT). Dodatkowo istotne znaczenie przypisywane jest stresowi oksydacyjnemu oraz kaskadzie zapalnej w mikrośrodowisku mieszka włosowego.

Pomimo tak dużego rozpowszechnienia w społeczeństwach rasy kaukaskiej oraz istotnego wpływu choroby na funkcjonowanie psychospołeczne chorych obecnie jedynie dwa leki uzyskały akceptację FDA (ang. US Food and Drug Administration) w terapii AGA: miejscowy minoksidil oraz systemowo stosowany finasteryd. Pozostałe metody terapii AGA są stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi, a ich skuteczność opiera się na obserwacjach klinicznych. Dostępne terapie AGA niestety często są niewystarczająco efektywne, dlatego naglącą potrzebą staje się wprowadzanie nowych strategii terapeutycznych.



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM

Przedstawiony mi do oceny doktorat lek med. Katarzyny Krefft-Trzcienieckiej pt. *Wpływ leczenia autologicznymi komórkami macierzystymi na wybrane aspekty kliniczne i psychospołeczne u pacjentek z łysieniem androgenowym* wykonany w Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego im Piastów Śląskich we Wrocławiu pod kierunkiem Pani dr hab. med. Danuty Nowickiej, uznanej ekspert w zakresie m.in. dermatologii estetycznej, koncentruje się na tematyce tej nowatorskiej metody terapeutycznej. Wybór tematu rozprawy doktorskiej należy przyjąć z uznaniem i podkreślić, że tego typu studia są pionierskimi w Polsce pracami badawczymi.

Rozprawa doktorska stanowi monotematyczny cykl prac (2 oryginalnych i 1 poglądowej) opublikowanych w latach 2023-2024 w anglojęzycznych czasopismach o międzynarodowym zasięgu. Taka forma rozprawy stanowiącej osiągnięcie doktorskie jest wartościowym dziełem, z założenia prezentującym cenne informacje naukowe, bowiem podlegały one weryfikacji i otrzymały pozytywne recenzje przy przyjęciu prac do druku w renomowanych czasopismach naukowych.

Prace ukazały się w Cells (współczynnik wpływu; ang. impact factor, IF=6 pkt.), Biomedicines (IF=4.7 pkt.) oraz Healthare (IF= 2.8 pkt.). Łączny IF tych publikacji wynosi 13.5 pkt, a sumaryczna punktacja ministerialna (lista czasopism naukowych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego) - 280 pkt. Lek med. Katarzyna Krefft-Trzcieniecka jest pierwszym (wiodącym) autorem we wszystkich publikacjach (co potwierdzają inni współautorzy w Oświadczeniach dołączonych do pracy (11 stron).

Dołączona do cyklu prac (35 stron) rozprawa jest kilkunastostronicowym omówieniem problematyki poruszanej w pracach i zawiera Wstęp, Cel badań i problemy badawcze (z



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI COLLEGIUM MEDICUM

wyszczególnieniem 5 Celi szczegółowych), Materiał i metody, Podsumowanie wyników oraz Wnioski. Dołączono również pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu na przeprowadzenie badań (2 strony) oraz Streszczenie pracy w języku polskim (2 strony) i angielskim (2 strony). Bardzo dobrym pomysłem jest zamieszczenie na początku pracy wykazu zastosowanych skrótów, bo ułatwia to czytelnikowi zrozumienie jej tekstu.

W jednej z prac cyklu pt. *Human Stem Cell Use in Androgenetic Alopecia: A Systematic Review* Doktorantka wraz z zespołem dokonała przeglądu systematycznego, w oparciu o protokół PRISMA, dotyczącego możliwego wykorzystania ludzkich komórek macierzystych różnego pochodzenia w leczeniu AGA. Niewątpliwie wyniki tej pracy opublikowanej w roku 2023 zainspirowały Panią lek. med. Katarzynę Krefft-Trzcieniecką do badań wpływu leczenia AGA za pomocą autologicznych mikroprzeszczepów (ang. autologous cellular micrografts, ACM) komórek macierzystych pochodzących z mieszków włosowych (ang. hair follicle-derived stromal stem cells) u 23 pacjentek. Procedura ta, z wykorzystaniem powszechnie wykorzystywanej w centach dermatologii estetycznej technologii Regenera Activa®, została szczegółowo opisana przez Doktorantkę. Dodatkowo u pacjentek poddanych badaniom pobrano próbki krwi, celem oznaczenia szeregu badań laboratoryjnych rekomendowanych m.in. przez wytyczne terapii AGA Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego: hormon tyreotropowy (TSH), przeciwciała przeciw peroksydazie tarczycowej (anty-TPO), przeciwciała przeciw tyreoglobulinie (anty-TG), testosteron, globulina wiążąca hormony płciowe (SHBG), prolaktyna (PRL), kortyzol, żelazo, ferrytyna, androstendion, witamina D3, kwas foliowy, witamina B12, siarczan dehydroepiandrosteronu, dihidrotestosteron, 17 α -hydroksyprogesteron, adrenokortykotropina oraz przeciwciała przeciwjądrowe.



UNIwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Celem obiektywizacji efektów terapii wykonano zdjęcia głów pacjentek przed rozpoczęciem badań oraz po 6 miesiącach od jej zakończenia. Dodatkowo czterech specjalistów dermatologów oceniało zdjęcia w skali VAS oraz skali Ludwiga.

Wszystkie pacjentki poproszone zostały o wypełnienie dwóch kwestionariuszy (WHOQOL-BREF oraz FSFI) przed i 6 miesięcy po wykonanej procedurze z komórkami macierzystymi, celem obiektywnej oceny jakości życia i funkcji seksualnych przed i po leczeniu. Wyniki swoich obserwacji Doktorantka zawarła w dwóch, opublikowanych w 2024 roku doniesieniach: *Short-Term Clinical Assessment of Treating Female Androgenetic Alopecia with Autologous Stem Cells Derived from Human Hair Follicles* oraz *Enhancing Quality of Life and Sexual Functioning in Female Androgenetic Alopecia: Therapeutic Potential of Hair Follicle-Derived Stem Cells*.

Ważnym wynikiem przeprowadzonych badań jest istotna statystycznie poprawa stanu owłosienia po wykonanej procedurze ACM obiektywnie oceniana w zakresie zarówno skali VAS, jak i skali Ludwiga. Interesujące jest także stwierdzenie, że obecność dysfunkcji seksualnych prezentowana była w grupie 11/21 pacjentek (52.38%) z AGA przed leczeniem i poprawę w tym zakresie po wykonaniu ACM u 5/11 pacjentek (45.5%). Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza WHOQOL-BREF była wyraźnie wyższa w zakresie zdrowia psychicznego i środowiska 6 miesięcy po zabiegu ACM. Wyniki ocenianych wskaźników laboratoryjnych mieściły się w normie, jedynie stężenie SHBG było na jej górnej granicy.

Pani lek. med. Katarzyna Krefft-Trzcieniecka krótko podsumowuje wyniki swych badań przedstawiając, że zastosowanie komórek macierzystych wydaje się być obiecująca opcją terapeutyczną w leczeniu AGA i pozytywnie wpływa na gęstość włosów chorych. Warto podkreślić fakt, że Doktorantka w dojrzały i odpowiedzialny sposób podkreśla, że



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI COLLEGIUM MEDICUM

konieczne są dalsze, szeroko zakreślone badania w celu oceny długoterminowej skuteczności stosowania autologicznych komórek macierzystych pochodzących z mieszków włosowych pacjentów chorujących na AGA.

Omówienie wyników badań jest przedstawione w sposób jasny, zwięzły i sprawia bardzo dobre wrażenie. Wnioski stanowią podsumowanie badań i w sposób oczywisty wynikają z otrzymanych w efekcie badań danych.

Podsumowanie recenzji

Całość pracy jednoznacznie potwierdza dojrzałość Doktorantki i umiejętność do samodzielnego planowania i prowadzenia prac badawczych.

Stwierdzam, że rozprawa lek. med. Katarzyny Krefft-Trzcinieckiej pt. Wpływ leczenia autologicznymi komórkami macierzystymi na wybrane aspekty kliniczne i psychospołeczne u pacjentek z łysieniem androgenowym spełnia 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). Z przyjemnością wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego w we Wrocławiu o dopuszczenie Pani lek med. Katarzyny Krefft-Trzcinieckiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

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

dr hab. med. Andrzej Jaworek