



UNIwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego

W POZNANIU

KATEDRA I KLINIKA DERMATOLOGII

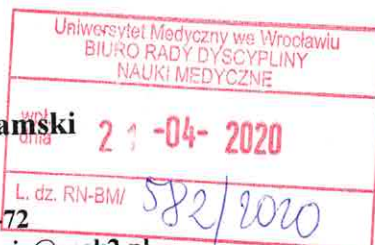
Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

Adres :
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań

tel. (0-61) 869-12-85, 869-16-12

fax. (0-61) 869-15-72

e-mail: dermatologia@spsk2.pl



OCENA pracy na stopień doktora nauk medycznych

lekarza Małgorzaty Ponikowskiej

pt.: „Analiza gospodarki żelazowej w przewlekłych dermatozach zapalnych.”

W chorobach przewlekłych, jakimi są dermatozy zapalne, zwraca się coraz większą uwagę na rolę upośledzonego metabolizmu żelaza.

Żelazo jest kluczowym mikroelementem, w wielu istotnych procesach, jakimi są metabolizm tlenowy i procesy energetyczne w komórkach. Żelazo wchodzi w skład enzymów oksydacyjnych oraz białek szlaku oddechowego. Odgrywa rolę w syntezie i rozpadzie białek, lipidów oraz kwasów nukleinowych. Nadmiar żelaza zgromadzonego w organizmie może generować stres oksydacyjny, co powoduje uszkodzenie komórki. W mniejszym stężeniu żelazo pobudza syntazę tlenku azotu, co ma niewątpliwie działanie ochronne na komórkę.

Badania naukowe ostatnich lat wskazują na istotną rolę niedoboru żelaza, m.in. w przewlekłych chorobach nerek, w chorobach tkanki łącznej, chorobach przewodu pokarmowego i niewydolności serca. Niedobór żelaza jest czynnikiem nasilającym progresję choroby i pogarszającym rokowanie w wielu chorobach przewlekłych.

Problem niedoboru żelaza w przewlekłych dermatozach jest przedmiotem wiele doniesień naukowych także w dermatozach, w których patogenezie ma udział pobudzenie procesu prozapalnego. Do takich chorób należą łuszczyca (psoriasis) i trądzik odwrócony (hidradenitis suppurativa, H5).

Łuszczyca jest przewlekłą dermatozą zapalną, u podłoża której leży zachwianie równowagi wielu procesów, które predysponują do rozwoju niedoboru żelaza. Problemy te rzadko były dotychczas przedmiotem kompleksowej analizy naukowej.

W hidradenitis suppurativa uważa się, że główną rolę w etiopatogenezie odgrywiają zaburzenia immunologiczne, które prowadzą do okluzji mieszków włosowych, co wywołuje wtórne zakażenie drobnoustrojami chorobotwórczymi.

Wielu badaczy przypuszcza, że u chorych na łuszczycę i hidradenitis suppurativa ważną rolę może odgrywać zaburzenie gospodarki żelazem, a w szczególności niedobór żelaza.

Podjęcie przez Doktorantkę badań, ocenianych jako dysertacja doktorska, uważam za bardzo ważne z punktu widzenia postępu wiedzy na temat znaczenia zaburzeń gospodarki żelaza, w przewlekłych dermatozach. Badania te mają także znaczenie praktyczne dla dermatologów, otrzymujących dodatkowe możliwości wykorzystania diagnostyki tego typu zaburzeń do monitorowania klinicznego przebiegu łuszczycy i trądziku odwróconego.

W publikacjach, szczególnie polskich, mało jest doniesień naukowych na ten temat, dlatego pozytywnie oceniam podjęcie tematu badań nad gospodarką żelaza w łuszczycy i hidradenitis suppurativa .

Celem badań, których wyniki przedstawiono do oceny był: stan gospodarki żelazowej w grupach chorych z hidradenitis suppurativa i łuszczycą z wykorzystaniem biomarkerów ocenianych we krwi (ferrytyna, saturacja ferrytyny, rozpuszczalny receptor transferytyny, hepcydyna).

Oceniane badania dotyczyły relacji pomiędzy gospodarką żelazową a stopniem pobudzenia prozapalnego w przebiegu dermatoz za pomocą badania poziomu cytokin .

W innych badaniach Doktorantka zajęła się analizą potencjalnych zaburzeń gospodarki żelazowej w powiązaniu ze stanem klinicznym a szczególnie stopniem zaawansowania choroby dermatologicznej.

Badaniem objęte zostały dwie grupy chorych: 39 chorych na łuszczycę i 74 chorych, cierpiących na hidradenitis suppurativa. Chorzy pozostawali pod opieką Katedry i Kliniki Dermatologii, Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Grupa kontrola obejmowała 44 zdrowe osoby, (bez istotnych schorzeń zapalnych i immunologicznych, u których nie stosowano żadnego leczenia). Grupa została odpowiednio dobrana pod względem płci oraz wieku do grup badanych.

W surowicy chorych oraz osób z grupy kontrolnej, wykonane zostały takie badania jak:

- stadardowe badanie morfologii krwi obwodowej, funkcji nerek (poziom kreatyniny),
- poziom białka C-reaktywnego (metodą wysokoczulą);

-ocena biomarkerów gospodarki żelazem: poziom ferrytyny, żelaza, saturacja transferyny (metody standardowe); rozpuszczalny receptor transferyny (metoda immunonefelometrii (z zastosowaniem metody proponowanej przez Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Deerfield, Illinois, USA), hepcydyna (metoda ELISA, BACHEM); niedobór żelaza zdefiniowano (podobnie jak w pracach obejmujących populacje z chorobami przewlekłymi) jako — ferrytyny < 100 mg/ml lub 100-300 ng/ml przy saturacji transferyny poniżej 20%:

- ocena poziomu IL-6 (metoda ELISA, z użyciem systemu R&D Systems, Minneapolis, USA).

U badanych chorych wykonana została szczegółowa ocena kliniczna.

U pacjentów chorych na łuszczycę, oceniono nasilenie choroby w skali PASI (Psoriasis Area Severity Index).

Natomiast stan kliniczny chorych na hidradenitis suppurativa oceniono w skali Hurley oraz HSSI (Hidradenitis Suppurativa index) . U wszystkich pacjentów wykonana została ocena jakości życia według skali Dermatology Life Quality Index) oraz zebrany został dokładny wywiad dotyczący stosowanego leczenia.

Wyniki badań wskazały, że u chorych na łuszczycę obserwowano zaburzoną gospodarkę żelaza, o czym świadczyły odrębne wyniki uzyskiwane u badanych w grupie kontrolnej. Obserwowano obniżoną saturację transferyny, podwyższony receptor dla transferyny co wskazuje na tkankowy deficyt żelaza) oraz niski poziom hepcydyny, (a to pokazuje zmniejszone rezerwy żelaza). Parametry hematologiczne były podobne w obu grupach badanych. Zgodnie z definicją niedoboru żelaza: stan taki zaobserwowano u 51% badanych chorych.

Poziom IL-6, która była wyznacznikiem pobudzenia prozapalnego, u pacjentów chorych na łuszczycę, istotnie korelował z poziomem hepcydyny oraz ferrytyny, co potwierdzono analizą statystyczną.

Zaburzenia gospodarki żelaza nie korelowały z nasileniem choroby, jednak silnie korelowały z BMI pacjentów. U chorych z BMI < 24 kg/m² w porównaniu do chorych z BMI ≥ 24 kg/m² obniżony był poziom ferrytyny oraz hepcydyny.

Wyniki badań chorych na hidradenitis suppurativa, w porównaniu do wyników zdrowych osób wskazywały na obniżony poziom hematokrytu oraz mniejszą średnią masę hemoglobiny w erytrocytach (MCH), jednakże u niewielu chorych obecna była anemia. U chorych na HS występowały znaczne zaburzenia gospodarki żelaza obrazowane przez niski

poziom żelaza, obniżone poziomy ferrytyny i hepcydyny oraz niskie wysycenie transferyny. Niedobór żelaza był obecny u 75% pacjentów, z ograniczoną pulą żelaza zmagazynowanego demonstrowało 35% chorych. Nasilenie choroby, ani poziom pobudzenia prozapalnego mierzony przy IL6, nie korelowały z niedoborem żelaza.

We wnioskach ze swoich badań Doktorantka stwierdza, że kontrola metabolizmu żelaza w organizmie człowieka jest niezwykle złożona i nie do końca poznana. Wiadomo jednak, że kluczowym elementem tych procesów jest hepcydyna i jej komórkowy receptor ferroportyna.

Dodatkowo opisano niedawno występujący wewnątrzkomórkowo kompleks białek regulatorowych.

Hepcydyna jest białkiem produkowanym głównie przez hepatocyty i stanowi ważny element układu immunologicznego w organizmie człowieka. Reguluje zarówno wchłanianie żelaza w obrębie enterocytów, jak i jego mobilizację/uwalnianie z rezerw. W przypadku nadprodukcji tego białka zahamowane zostają oba te procesy. Może to prowadzić do bezwzględnie niedoboru żelaza (nieodstateczne postępujące zmniejszenie ilości w organizmie), w drugim natomiast do tzw. niedoboru żelaza (przy dostatecznej jego ilości, zablokowane zostaje uwalnianie żelaza z rezerw i niemożliwość jego wykorzystania). Należy pamiętać, że jednym z głównych czynników regulujących syntezę i uwalnianie hepcydyny jest proces zapalny, przede wszystkim z udziałem cytokin głównie interleukiny 6. Taka sytuacja została opisana w wielu chorobach o podłożu zapalnym. Oceniane powyższe badania wykazały zaburzenia żelaza u chorych na łuszczycę i hidradenitis suppurativa, dotyczące uszczuplonych rezerw tkankowych żelaza w organoźmie.

Praca doktorska lek. Małgorzaty Ponikowskiej stanowi cykl trzech prac jednolitych tematycznie wcześniej opublikowanych:

Ocenie podlegają następujące prace:

1) Małgorzata Ponikowska, Jacek C. Szepietowski.: Is iron deficiency involved in the pathogenesis of chronic inflammatory skin disorders? Post. Hig. Med. Dośw. 2019

IF 2019: 1,106

Pkt: MNiSW/KBN: 40.0

2)Małgorzata Ponikowska, Małgorzata Tupikowska, Monika Kasztura, a A. Jankowska, Jacek C. Szepietowski.: Deranged iron status in psoriasis: the impact of low body mass. *J.Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015.

IF 7.883

Pkt: MNiSW/KBN: 45.0

3)Małgorzata Ponikowska, Łukasz Matusiak, Monika Kasztura, Ewa A. Jankowska, Jacek C. Szepietowski: Deranged Iron Status Evidenced by Iron Deficiency Characterizes Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology* 2020

IF: 2.497

Pkt: MNiSW/KBN: 100.0

Wartość naukowa tych prac została już potwierdzona pozytywnymi ocenami recenzentów odpowiednich czasopism, w których zostały opublikowane.

Sumaryczny wskaźnik oddziaływania (ang. *Impact Factor*) publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej wynosi 11,486, a punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego 188 punktów.

Rozprawa doktorska składa się z następujących rozdziałów: wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską, streszczenie w języku polskim, wprowadzenie, założenia i cele pracy, kopie opublikowanych prac, podsumowanie i wnioski, piśmiennictwo, opinia Komisji Bioetycznej, oświadczenia współautorów.

Doktorantka jest pierwszym autorem wszystkich publikacji.

Stwierdzam, że przedstawione do oceny jako praca doktorska i powyżej omówione publikacje są jednorodne tematycznie oraz stanowią spójny cykl mogący być podstawą dysertacji doktorskiej.

Udział doktorantki w powstawaniu prac był znaczący, co podkreśla fakt bycia przez nią pierwszym autorem wszystkich publikacji.

O prawidłowości metodyki oraz wysokiej jakości uzyskanych wyników świadczy fakt akceptacji do publikacji w renomowanych w środowisku dermatologicznym czasopismach.

Rozprawa doktorska lek. lekarza Małgorzaty Ponikowskiej

pt.: „Analiza gospodarki żelazowej w przewlekłych dermatozach zapalnych.”
spełnia warunki określone w art. 13 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.).

Dlatego zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, o dopuszczenie lek. Małgorzaty Ponikowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. zw. dr hab. Zygmunt Adamski

Poznań, 14 kwietnia 2020 r.