



Recenzja pracy doktorskiej lekarza Marty Kołt-Kamińskiej pt.

„Ocena nowych metod terapeutycznych w leczeniu łuszczycy plackowatej i uogólnionej łuszczycy krostkowej”

Łuszczyca jest przewlekłą dermatozą zapalną, która w naszym kraju dotyka około 1 miliona osób. W ostatnich latach dokonano znaczącego postępu w zakresie zrozumienia istoty schorzenia oraz nowych metod leczenia (terapia biologiczna). Ten spektakularny rozwój dotyczy jednak głównie leczenia systemowego choroby. Często jednak, nawet do 60-70% chorych ma chorobę o przebiegu łagodnym lub średnio-ciężkim i wymaga leczenia miejscowego. Niestety od wielu lat możliwości terapeutyczne w zakresie leczenia miejscowego są ograniczone i niedoskonałe. W celu poprawy i rozwoju nowych metod skutecznego leczenia łuszczycy potrzebne są również badania nad nowymi substancjami do stosowania miejscowego. Być może, w dobie rozwoju laseroterapii również formy leczenia zabiegowego znajdą zastosowanie w uporczywych zmianach o ograniczonej lokalizacji. Dlatego uważam wybór tematu pracy doktorskiej za trafny, aktualny i co najważniejsze istotny z praktycznego punktu widzenia klinicysty.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska lek. Marty Kołt-Kamińskiej składa się z cyklu spójnych tematycznie 3 publikacji, które ukazały się drukiem na łamach znanych czasopism medycznych. We wszystkich trzech publikacjach, na których opiera się praca doktorska lek. Marty Kołt-Kamińskiej Doktorantka jest pierwszym autorem, a jej dominujący wkład w powstanie ww. publikacji został potwierdzony pisemnymi oświadczeniami pozostałych autorów.

W pierwszej pracy pt. „Can topical cefazolin be a useful treatment for psoriasis?” (Forum Dermatologicum, MEiN 40 pkt) autorka ocenia wpływ działania cefazoliny, półsyntetycznej cefalosporyny I generacji na zmiany łuszczycowe przy użyciu trójwymiarowego modelu ludzkiej tkanki łuszczycowej oraz in vivo u 10 pacjentów

hospitalizowanych w Klinice Dermatologii w Rzeszowie. Według ostatnich doniesień cefazolina poza działaniem bakteriobójczym, hamuje cytokiny prozapalne zależne od receptora γ c. Zastosowanie cefazoliny doprowadziło do znacznej redukcji ekspresji psoriazyny, oraz niewielkiej redukcji ekspresji ludzkiej β -defensyny 2 (HBD2) i skórniego inhibitora peptydazy 3 (PI3) w zastosowanym modelu tkankowym. W tym samym etapie badań *in vitro* nie wykazano wpływu cefazoliny na uwalnianie interleukiny 6 i 8. W badaniu *in vivo*, u części pacjentów zastosowanie miejscowe cefazoliny doprowadziło do znaczącej redukcji blaszek łuszczykowych przy dobrej tolerancji preparatu. Leczenie miejscowe cefazoliną wydaje się być interesującą opcją terapeutyczną u pacjentów z łagodną i średnio-nasiloną łuszczycą.

Jak dotąd nie ma innych badań potwierdzających skuteczność cefazoliny w leczeniu łuszczycy. Doktorantka podjęła się więc analizy nowego preparatu. Poza nowatorskim charakterem pracy należy szczególnie docenić odważne podejście do poszukiwania nowych metod terapeutycznych, a także zastosowanie w badaniach nowoczesnych metod diagnostycznych.

Druga z omawianych publikacji „Treatment mild-to-moderate plaque psoriasis with a new 650-microsecond 1064-nm Nd:YAG laser: clinical and dermoscopic assessment” ukazała się drukiem w *Dermatology and Therapy* (Heidelberg) (IF: 3,264, MEiN: 100). Praca dotyczy oceny skuteczności leczenia zmian łuszczykowych przy użyciu 650-mikrosekundowego lasera Nd:YAG o długości fali 1064 nm. Podobnie jak w poprzednim badaniu, również w tym przypadku Doktorantka podjęła się ambitnego zadania by dokonać próby nowoczesnego leczenia łuszczycy plackowatej. Dzięki zastosowanej terapii z użyciem lasera Doktorantka uzyskała znaczącą redukcję rumienia, nacieku i łuski w zakresie ocenianych blaszek łuszczykowych. Leczenie to doprowadziło również do znaczącej redukcji świądu w obszarze objętym terapią. Większość pacjentów miało dobrą tolerancję leczenia.

Trzecia z przedstawionych publikacji „Infliximab in combination with low-dose acitretin in generalized pustular psoriasis: a report of two cases and review of the literature” (Biologics) jest kolejną pracą Doktorantki w której autorka wskazuje na skuteczność i bezpieczeństwo nowatorskiego podejścia do terapii, tym razem łuszczycy krostkowej uogólnionej. W publikacji poza opisem dwóch przypadków leczenia infliximabem w połączeniu z niskimi dawkami acytretyny Doktorantka dokonuje przeglądu dostępnego piśmiennictwa dotyczącego zastosowania infliximabu w tej jednostce chorobowej. Na uwagę zasługuje fakt, że jak poprzednio, również w przypadku tej publikacji, ponownie Doktorantka zajmuje się trudnym tematem w praktyce klinicznej, a mianowicie terapią łuszczycy

krostkowej uogólnionej. Mimo znacznego rozwoju wiedzy na temat leczenia systemowego łuszczycy i stale poszerzającego się portfolio dostępnych terapii, łuszczyca krostkowa uogólniona wydaje się być traktowana „po macoszemu”. Możliwości leczenia tej jednostki chorobowej nadal są dość ograniczone. Pomimo osiągnięcia doraźnej poprawy w wyniku leczenia, terapia jest zazwyczaj niewystarczająca dla długotrwałego kontrolowania choroby. Na podstawie opisanych przez Doktorantkę przypadków wydaje się, że infliksimab może być stosowany w terapii łączonej z niskimi dawkami acytretyny, umożliwiając długoterminową kontrolę choroby przy jednoczesnej dobrej tolerancji leczenia.

Szczegółowe omówienie problemów klinicznych świadczy o rzetelności i dużej wiedzy praktycznej, nabytej przez Doktorantkę. Autorka krytycznie opisuje problemy terapeutyczne z jakimi spotykają się klinicyści zajmujący się leczeniem zarówno łuszczycy łagodnej i umiarkowanej, jak i uogólnionej łuszczycy krostkowej. Mimo nieustających badań nad nowymi lekami o bardziej wybiórczych i mniej toksycznych właściwościach, nadal mamy dość ograniczone możliwości terapeutyczne. Badania Doktorantki przypominają i podkreślają potrzebę opracowania nowych terapii zarówno miejscowych dla pacjentów z mniejszym nasileniem choroby jak i ogólnych dla tych, u których choroba ma ciężki przebieg.

Omawiane publikacje zostały przygotowane w nienaganny sposób. Porównywane grupy są dobrane właściwie. Metody statystycznego opracowania wyników dobrano prawidłowo, a same wyniki przedstawiono przejrzysto w postaci bogatej dokumentacji zdjęciowej oraz tabel i wykresów. Omówienie wyników jest dogłębne, uwzględnia współczesne piśmiennictwo i świadczy o perfekcyjnej znajomości literatury i zrozumieniu znaczenia uzyskanych wyników. W przedstawionych pracach uwzględniono uwagi samokrytyczne, dowodząc rzetelności przygotowania prac do druku. Proporcje poszczególnych części prac są właściwe, nie budzi wątpliwości ich poprawność formalno-językowa ani stylistyczna. Jakość merytoryczną przedstawionych prac oceniam bardzo wysoko. Największą wartością prac jest ich innowacyjny charakter oraz implikacje praktyczne, mogące w przyszłości prowadzić do wdrożenia nowych terapii łuszczycy. Wysoka wartość naukowa publikacji została już potwierdzona pozytywnymi ocenami recenzentów odpowiednich czasopism. Moim zdaniem jakość oraz dobór złożonych w rozprawie doktorskiej publikacji nie tylko spełnia warunki, stawiane tego typu rozprawom, lecz stanowi wzór do naśladowania i jest zasadniczą przesłanką do wyróżnienia ocenianej przeze mnie pracy doktorskiej.

Kształt samej rozprawy doktorskiej lek. Marty Kolt-Kamińskiej nie odbiega od formy typowej dla takich opracowań. Rozprawa doktorska liczy 81 stron. Składa się z kopii omówionych powyżej, ogłoszonych drukiem 3 publikacji w języku angielskim dotyczących

nowych metod leczenia łuszczycy plackowatej i uogólnionej łuszczycy krostkowej. Autorka dołącza również krótką notę biograficzną, swój dorobek naukowy w postaci spisu publikacji i doniesień zjazdowych. Tekst rozprawy zawiera klasyczne części typowe dla tego rodzaju opracowań: wstęp, cel, materiał i metody, wyniki wraz z omówieniem, wnioski, piśmiennictwo, streszczenie w języku polski i angielskim, a także oświadczenia współautorów. Chciałabym podkreślić, że zarówno treść publikacji jak i wstęp dysertacji w sposób zwięzły i treściwy omawia ogólny stan wiedzy i uzasadnia założenia pracy co wskazuje na szeroką wiedzę kandydatki dotyczącą badanych zagadnień. Dodatkowo całościowa ocena rozprawy, poparta jest wartością merytoryczną i sumaryczną punktacją zestawionych publikacji. Doktorantka na koniec przedstawia 5 wniosków, które w pełni wynikają z przeprowadzonych badań lub obserwacji pacjentów i są poprawnie sformułowane.

Podsumowując, chciałabym podkreślić, że wchodzące w skład rozprawy publikacje są spójne tematycznie, zostały opublikowane w renomowanych czasopismach medycznych o wysokim współczynniku oddziaływania. Na szczególne uznanie zasługuje fakt, że badania mają aspekt nowatorski, zostały odważnie zaplanowane, prawidłowo przeprowadzone a uzyskane wyniki mają wartość praktyczną. Wskazuje to na umiejętność doktorantki prowadzenia samodzielnej pracy naukowej. Wartość merytoryczną dysertacji doktorskiej lek. Marty Kołt-Kamińskiej oceniam bardzo wysoko. Stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska lek. Marty Kołt-Kamińskiej pt.: „Ocena nowych metod terapeutycznych w leczeniu łuszczycy plackowatej i uogólnionej łuszczycy krostkowej” spełnia wszystkie wymagania określone w ustawie z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2003r Nr 65, poz 565). Wnoszę do Wysokiej Rady Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego o dopuszczenie lek. Marty Kołt-Kamińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, składam wniosek o wyróżnienie rozprawy ze względu na wysoką wartość merytoryczną pracy oraz nowatorski i charakter badań, znaczenie wyników w praktyce klinicznej, a także opublikowanie ich w czasopismach o wysokim współczynniku wpływu.

Z poważaniem

Dr hab. n. med. Hanna Myśliwiec
specjalista dermatologii i wenerologii

Dr hab. n. med. Hanna Myśliwiec

Białystok, dnia 23.03.2022 r.