



UNIwersYTET MEDYCZNY

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Wydział Lekarski

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii

Kierownik : Prof. dr hab. n.med. Jacek Szepietowski

Ul. Chałubińskiego 1, 50-368 Wrocław

Tel. +4871/327-09-41 Fax. +4871/327-09-42

e-mail: dermw@umw.edu.pl <http://www.derm.umed.wroc.pl>

dr hab. n. med. Danuta Nowicka

Wrocław, 10.02.2022

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii

Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

ul. Chałubińskiego 1

50-368 Wrocław

e-mail: danuta.nowicka@umw.edu.pl

tel. 609-034-248

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Marty Kołt-Kamińskiej

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. **Marty Kołt-Kamińskiej** stanowi cykl trzech, powiązanych tematycznie prac opatrzonych wspólnym tytułem: „Ocena nowych metod terapeutycznych w leczeniu łuszczycy plackowatej i uogólnionej łuszczycy krostkowej” We wszystkich tych pracach lek Marta Kołt-Kamińska jest pierwszym autorem, potwierdzona punktacja prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej to wg punktacji MEiN: 240,00 punktów oraz 7,374 punktów IF.

Cykl obejmuje następujące prace:

1. Marta Kołt-Kamińska, Katarzyna Koziak, Małgorzata Dutkiewicz, Oliwia Zegrocka-Stendel, Adam Reich Can topical cefazolin be a useful treatment for psoriasis? Forum Dermatologicum 2020;6(2):43-49
2. Marta Kołt-Kamińska, Magdalena Żychowska, Adam Reich Treatment of Mild-to-Moderate Plaque Psoriasis with a New 650-Microsecond 1064-nm Nd:YAG Laser: Clinical and Dermoscopic Assessment Dermatol Ther (Heidelb). 2021 Apr; 11(2): 449–464.

3. Marta Kołt-Kamińska, Magdalena Żychowska, Adam Reich Infiximab in Combination with Low-Dose Acitretin in Generalized Pustular Psoriasis: A Report of Two Cases and Review of the Literature. *Biologics*. 2021;15:317-327

Monografia w której umieszczono publikacje stanowiące rozprawę doktorską zawiera także Curriculum Vitae autorki, wstęp przybliżający tematykę i zakres przeprowadzonych badań, ich cele, materiał i stosowane metody, otrzymane wyniki, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz wymagane oświadczenia współautorów, potwierdzające znaczący udział Doktorantki w przeprowadzonych badaniach.

Łuszczyca jest przewlekłą zapalną chorobą skóry, dotyczącą jak się szacuje nawet do 3% populacji. Patogeneza schorzenia, mimo licznych i wieloletnich badań wydaje się być nie w pełni wyjaśniona. Na wystąpienie choroby i jej przebieg składają się zarówno czynniki genetyczne, immunologiczne jak i środowiskowe. Złożoność etiopatogenezy przekłada się również na mnogość form i obrazów klinicznych, jak łuszczyca zlokalizowana, uogólniona, łuszczyca skóry owłosionej, łuszczyca paznokci i łuszczyca narządów płciowych. Różna jest także morfologia zmian w przebiegu choroby – drobnogrudekowa, plackowata, erythrodermiczna, krostkowa. Większość pacjentów dotkniętych jest łagodną lub średniociężką postacią łuszczycy, ale my jako dermatolodzy kliniczni często mamy do czynienia z łuszczycą o ciężkim przebiegu, obejmującą uogólnione zmiany skórne, ale także dającą czasem ciężkie objawy ogólnoustrojowe takie jak gorączka, bóle stawów, obrzęki. Terapia schorzenia jest zatem często złożona, wymaga holistycznego podejścia, zastosowania wielu metod leczenia zewnętrznego, ogólnego, fototerapii z uwzględnieniem indywidualnego przebiegu i stanu pacjenta.

Podjęcie przez Doktorantkę badań mających na celu ocenę nowych metod terapeutycznych w leczeniu łuszczycy jest zatem w pełni uzasadnione i zasługuje na szczególne podkreślenie. Terapia łuszczycy w obecnym czasie przeżywa rozkwit dzięki wprowadzeniu do leczenia leków biologicznych wykazujących się wybiórczym działaniem na szlak sygnałów immunologicznych prowadzących do powstania zmian skórnych, jednakże leki te zarezerwowane są dla średniociężkiej i ciężkiej łuszczycy, jak również mają wiele działań wykluczających udział niektórych pacjentów w leczeniu. Dlatego też szukanie alternatywnych metod leczenia jest pilną potrzebą współczesnej dermatologii klinicznej i ambulatoryjnej.

Pierwsza praca z cyklu mającego się stać podstawą do nadania stopnia doktora nauk medycznych (Marta Kołt-Kamińska, Katarzyna Koziak, Małgorzata Dutkiewicz, Oliwia Zegrocka-Stendel, Adam Reich Can topical cefazolin be a useful treatment for psoriasis? *Forum Dermatologicum* 2020;6(2):43-49) jest pracą badawczą, oryginalną, nowatorską. Badano działanie 5% emulsji z cefazoliną stosowanej 2x dziennie przez 7 dni na zmiany łuszczycowe w porównaniu z 0,1% maślanem hydrokortyzonu w podłożu maściowym stosowanych w tym samym schemacie na nasilenie zmian skórnych w łuszczycy plackowatej. Do oceny użyto przyjętych, stosowanych kwestionariuszy tolerancji leczenia i oceny własnej pacjenta, skali nasilenia łuszczycy PASI oraz dokumentacji fotograficznej. W tym samym badaniu dla potwierdzenia działania cefazoliny wykorzystano również trójwymiarowy model tkanki łuszczycowej (SOR-300-FT, MatTek Corporation, Ashland MA, USA), badając ekspresję genu HBD-2 (β -defensyna 2), psoriazyny i peptydazy 3 (Pi3). Główną wartością prowadzonych badań (mimo ich pilotażowego charakteru) jest nowatorskie zastosowanie zarówno substancji czynnej w leczeniu ognisk łuszczycy plackowatej jak i wykorzystanie nowoczesnych metod i technologii in vitro,

jako narzędzi pomocnych w badaniach naukowych. Warta również podkreślenia jest wnikliwa, dostosowana do stosowanych metod i materiału analiza statystyczna będąca podstawą do przedstawienia wypracowanych wyników i wniosków. Zastosowanie zarówno cefazoliny, jak i maślanu hydrokortyzonu doprowadziło do znaczącej redukcji poddawanych ocenie blaszek łuszczycowych (po 7 dniach wartości mPASI w przypadku cefazoliny z 10,0 do 6,1 pkt a maślanu hydrokortyzonu do 4,0 pkt). Oba zastosowane preparaty dały znaczną redukcję odczuwanego przez pacjentów świądu z NRS wyjściowego średnio 1,8 do odpowiednio 0,3 pkt w przypadku cefazoliny i 0,1 pkt w przypadku maślanu hydrokortyzonu. Co warto podkreślić oba preparaty były również dobrze tolerowane przez pacjentów. Badania przeprowadzone przez Doktorantkę i Zespół iż miejscowo aplikowana cefazolina może być interesującą i wartą dalszych badań i analiz opcją terapeutyczną leczenia miejscowego łuszczycy plackowatej.

W badaniu drugim, które stało się podstawą kolejnej publikacji (Marta Kołt-Kamińska, Magdalena Żychowska, Adam Reich Treatment of Mild-to-Moderate Plaque Psoriasis with a New 650-Microsecond 1064-nm Nd:YAG Laser: Clinical and Dermoscopic Assessment Dermatol Ther (Heidelb). 2021 Apr; 11(2): 449–464.) wchodzącej w skład omawianego cyklu doktorantka skupiła się na działaniu 650-mikrosekundowego lasera neodymowo-yagowego o długości fali 1064 nm na blaszki łuszczycowe. Zabiegi wykonywane były w schemacie 0, 7, 14 i 21 dni, ze stałą energią 255 J/cm², czasem trwania impulsu – 650 μs i średnicą plamki – 2mm. Działanie zabiegów oceniano skalą PASI, obrazem dermoskopowym oraz prowadzono dokumentację fotograficzną. W ostatnim dniu badania pacjenci samodzielnie oceniali działanie przeprowadzonych zabiegów za pomocą kwestionariuszy tolerancji leczenia, skali VAS dolegliwości subiektywnych i całościowej oceny własnej. Wyniki opracowano statystycznie, metodami dostosowanymi do wykorzystanych metod i liczebności grup. W uzyskanych wynikach zwraca uwagę poprawa dotycząca nasilenia rumienia, intensywności nacieku oraz znacząca redukcja świądu odczuwanego przez badanych (z wyjściowego VRS 1,6 punkta do 0,5 punkta w 14 dniu). Średnia redukcja mPASI wyniosła jednak jedynie 30,3% co dowodzi ograniczonemu zastosowaniu wybranej technologii w leczeniu zmian łuszczycowych ale i stanowi podstawę do poszerzenia badań w przyszłości. Podjęcie badań nad analizą działania światła lasera neodymowo-yagowego na nasilenie zmian łuszczycowych wymaga szczególnego podkreślenia. Jest to metoda do tej pory bardzo rzadko stosowana ze względu na swoje potencjalne działanie drażniące i pobudzające stąd wyznaczenie nowego standardu postępowania z impulsem laserowym mogące stać się kolejną alternatywną metodą leczenia w mojej ocenie jest wyjątkowo wartościowe.

Kolejna praca to także praca oryginalna i badawcza (Kołt-Kamińska M, Żychowska M, Reich A Infliximab in Combination with Low-Dose Acitretin in Generalized Pustular Psoriasis: A Report of Two Cases and Review of the Literature. Biologics. 2021;15:317-327). Doktorantka podjęła się próby opracowania schematu leczenia łączonego infliximabem i z niskimi dawkami acytretyny u pacjentów z ciężką łuszczycą krostkową uogólnioną. Stosowanie równoległe obu substancji okazało się być skuteczne, dawać długą remisję zmian (w opisywanych przypadkach nawet do 7 miesięcy) jak również, dzięki stosowaniu niższych niż zazwyczaj dawek retinoidu, mniejsze działania niepożądane. Doktorantka opis swoich dwóch przypadków klinicznych podparła szeroką i wnikliwą analizą dostępnego piśmiennictwa.

Podsumowując przedstawiony cykl prac składający się na rozprawę doktorską lek. Marty Kołt-Kamińskiej oceniam bardzo pozytywnie. Podjęcie się pracy nad wydawało by się już dobrze znaną jednostką chorobową wymaga szerokiej wiedzy z zakresu dermatologii, immunologii, genetyki ale także ogromnego zorientowania w trendach badawczych, publikacjach i osiągniętych wynikach prowadzonych na całym świecie. Na szczególne podkreślenie moim zdaniem zasługuje sięganie po nowatorskie metody zastosowania różnych substancji aktywnych i bodźców fizykalnych. Szczególną

zaleta prowadzonych badań jest ich ogromna wartość praktyczna, możliwość wykorzystania w terapii pacjentów chorujących na łuszczycę, zarówno w lecznictwie zamkniętym jak i ambulatoryjnym. Wartość tą potwierdzają publikacje wyników w czasopismach o wysokim współczynniku wpływu.

Pragnę jednocześnie bardzo serdecznie pogratulować prof. dr hab. Adamowi Reichowi i dr n med. Magdalenie Żychowskiej wspaniale zaplanowanej i wykonanej, ciekawej i innowacyjnej pracy naukowej.

Przedstawiona rozprawa lek. Marty Kołt-Kamińskiej pt: „Ocena nowych metod terapeutycznych w leczeniu łuszczycy plackowatej i uogólnionej łuszczycy krostkowej” spełnia zatem warunki osiągnięcia naukowego, o którym mowa w art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U nr 65, poz. 595 ze zm.).

W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu w Rzeszowie wniosek o dopuszczenie lek. Marty Kołt-Kamińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Dr hab. n med. Danuta Nowicka