



**KLINIKA GASTROENTEROLOGII I CHORÓB
WEWNĘTRZNYCH
UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU
UL. M. SKŁODOWSKIEJ-CURIE 24A
15-276 BIAŁYSTOK
tel. 085-746 8234**

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Dąbrowski

e-mail: andrzej.dabrowski@umb.edu.pl

Białystok, 25 stycznia 2023 r.

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

mgr farm. Krystyny Słowińskiej-Solnicy

pt. „Assessment of the possibility of using measurements of inflammatory mediators in the diagnosis of Leśniowski-Crohn disease” („Ocena możliwości wykorzystania oznaczeń mediatorów stanu zapalnego w diagnostyce choroby Leśniowskiego i Crohna”)

Pomimo dynamicznego rozwoju medycyny, nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) nadal stanowią poważny problem kliniczny. Dokładny mechanizm powstawania tych chorób jest wciąż nieznan – owiany mgiełką tajemnicy. W konsekwencji, brakuje leczenia przyczynowego, a pacjent skazany jest na nieswoiste leczenie przeciwzapalne, które ma wiele działań niepożądanych i często zawodzi. Zaostrzenia choroby zjawiają się często nagle i bez wyraźnie uchwytnych przyczyn. Na podstawie dotychczasowej wiedzy, wiele wskazuje na to, że kluczową rolę w patogenezie NChZJ odgrywają zaburzenia funkcji układu odpornościowego. Istnieje już znaczna liczba publikacji na temat roli różnych cytokin w patogenezie NChZJ. Na tej podstawie opracowano kilka nowych metod tzw. terapii biologicznych, ukierunkowanych na blokowanie aktywności poszczególnych mediatorów zapalenia. Znacznie gorzej przedstawia się wiedza na temat zastosowania oznaczeń stężenia różnych mediatorów zapalenia w diagnostyce NChZJ. Wśród NChZJ szczególnym wyzwaniem klinicznym jest choroba Leśniowskiego i Crohna (ChLC). W praktycznym monitorowaniu aktywności ChLC powszechnie jest stosowana skala CDAI, która ocenia stan chorego w ostatnich 7 dniach, w oparciu o wybrane parametry kliniczne. Nadal brakuje czułych, swoistych i wiarygodnych parametrów laboratoryjnych pozwalających na rozpoznanie i monitorowanie przebiegu ChLC.

Temat pracy doktorskiej mgr farm. Krystyny Słowińskiej-Solnicy jest więc bardzo ciekawy i dotyczy zagadnienia istotnego z punktu widzenia teorii i praktyki. Rozprawa doktorska opiera się o dwie publikacje anglojęzyczne (każda z nich o IF=3.707 i 100 punktach MEiN) w uznanym czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym – Archives of Medical Science. Prace zostały opublikowane w 2021 i 2022 (on-line first) i w obu Doktorantka jest pierwszym autorem.

Publikacje wchodzące w skład pracy doktorskiej:

1) Słowińska-Solnica K, Pawlica-Gosiewska D, Gawlik K, Owczarek D, Cibor D, Pocztar H, Mach T, Solnica B. Serum inflammatory markers in the diagnosis and assessment of Crohn's disease activity. Arch Med Sci 2021; 17 (1): 252-257.

Impact Factor: 3,707; punktacja MEiN: 100' Index Copernicus: 176,07

2) Słowińska-Solnica K, Pawlica-Gosiewska D, Gawlik K, Owczarek D, Cibor D, Solnica B, Malczewska-Malec M. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines as candidate markers in the diagnosis and assessment of Crohn's disease activity. Arch Med Sci 2022; DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms/l52645>

Impact Factor: 3,707; punktacja MEiN: 100 ' Index Copernicus: 176,07

Obie prace powstały w oparciu o tą samą grupę badaną – 49 pacjentów z ChLC i 31 zdrowych ochotników. Oceniano stężenia różnych mediatorów zapalenia – standardowego już CRP oraz szerokiego panelu interleukin (IL-6, IL-10, IL-12, IL-17A, IL-19, IL-23) oraz IFN- γ . Uzyskane wyniki korelowano ze stopniem aktywności CDAI (33 pacjentów z aktywną chorobą i wynikiem ≥ 150 punktów oraz 16 pacjentów z nieaktywną chorobą i wynikiem < 150 punktów). Poszukując optymalnej wartości diagnostycznej ocenianych parametrów Autorzy stosowali iloczynny różnych kombinacji badanych markerów.

Na podstawie wyników obu publikacji Doktorantka sformułowała następujące wnioski:

1) *Stężenie CRP i wszystkich badanych cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych w surowicy było większe u pacjentów z ChLC niż u osób zdrowych.*

2) *Stężenie CRP i części badanych cytokin (IFN- γ , IL-6, IL-10, IL-12 i IL-19) w surowicy było większe u pacjentów z aktywną ChLC niż nieaktywną postacią choroby oraz osób zdrowych.*

- 3) Na podstawie stwierdzonej charakterystyki diagnostycznej jako markery-kandydatów w diagnostyce ChLC można wskazać IL-23 i IL-19, a w ocenie jej aktywności - CRP i IFN- γ .
- 4) W rozpoznawaniu / wykluczaniu aktywnej ChLC korzystną charakterystyką diagnostyczną cechowały się iloczyny stężeń (markery złożone): [CRP]x[IL-10], [CRP]x[IL-19], [CRP]x[IFN- γ], [CRP]x[IL-12] i [IFN- γ]x[IL-19].
- 5) Potwierdzenie tych wyników w dalszych badaniach może stworzyć podstawę do rozszerzenia panelu markerów zapalnych stosowanych w rozpoznawaniu ChLC o IL-23 i IL-19, a w ocenie aktywności choroby — o CRP i IFN- γ . Niezbędna wtedy będzie standaryzacja i automatyzacja oznaczeń IL-19, IL-23 i IFN- γ .

Zastosowane przez Doktorantkę metody są nowoczesne, spektrum badanych cytokin szerokie, a uzyskane wyniki bardzo ciekawe. Opublikowanie tych badań w uznanym czasopiśmie świadczy o ich dużej wartości oraz akceptacji przez recenzentów, będących najczęściej ekspertami w danej dziedzinie.

Uzyskane wyniki stanowią ciekawą platformę do dalszych badań. Interesujące byłoby wykonanie tych pomiarów nie w jednym, a w kilku punktach czasowych (skala CDAI ocenia samopoczucie w siedmiu kolejnych dniach). Ciekawe byłoby porównanie do wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i innych chorób zapalnych. Badane markery nie są bowiem swoiste dla ChLC. „Dobre rady” i różne ciekawe pomysły można by mnożyć bez końca, lecz należy znać umiar i pokornie pamiętać, że układ odpornościowy to bardzo skomplikowana maszyna złożona z setek elementów, które tworzą tajemniczą układankę.

Uzyskane przez Doktorantkę wyniki mają w dużej mierze charakter pionierski i znacznie pogłębiają wiedzę na temat ChLC. Sposób wykonania badań i opublikowania jej wyników świadczy, że mgr farm. Krystyna Słowińska-Solnica posiada umiejętność posługiwania się nowoczesnymi metodami badawczymi. Zwarty i przejrzysty sposób przedstawienia wszystkich niezbędnych w rozprawie informacji, świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki w planowaniu i realizowaniu badań. Opiniowaną przeze mnie rozprawę doktorską oceniam wysoko. Według rekomendacji Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Jagiellońskiego rozprawa doktorska spełnia kryteria kwalifikujące ją do wyróżnienia. Proponuje więc jej wyróżnienie przez Radę Dyscypliny.

Reasumując stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska mgr farm. Krystyny Słowińskiej-Solnicy spełnia kryteria i warunki stawiane rozprawom doktorskim. Dlatego też, przedkładam Panu Przewodniczącemu oraz Radzie Dyscypliny Nauk medycznych UJ wnioski o dopuszczenie mgr farm. Krystyny Słowińskiej-Solnicy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab. n. med. Andrzej Dąbrowski



Kierownik

Kliniki Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych

Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku