

Prof. dr hab. n. med. Przemysław Jarosz-Chobot

Katowice 28.03.2022

Katedra Pediatrii

Klinika Diabetologii Dziecięcej

Wydział Nauk Medycznych w Katowicach

Śląski Uniwersytet Medyczny

Ul. Medyków 16, 40-752 Katowice

## **OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ**

lekarza **Anny Wołoszyn-Durkiewicz**

zatytułowanej: *Wybrane cytokiny w diagnostyce prognostycznej powikłań naczyniowych u pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy typu 1. oraz odniesienie stopnia nasilenia powikłań do sposobu leczenia.*

Cukrzyca typu 1. jest jedną z najczęstszych chorób przewlekłych wieku rozwojowego o zasięgu społecznym i utrzymującym się stałym, wysokim trendzie wzrostu zapadalności. Wymaga codziennych, trudnych wyzwań terapeutycznych i holistycznej opieki medycznej. Dla systemu zdrowotnego również jest wysoce kosztochłonna.

Cukrzyca jest chorobą naczyń, a charakterystyczne dla niej późne powikłania dotyczą drobnych i dużych naczyń. Rozwijające się cukrzycowe powikłania naczyniowe są główną przyczyną postępującej utraty zdrowia i skrócenia życia osób z cukrzycą.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lekarza Anny Wołoszyn-Durkiewicz

pt. *„Wybrane cytokiny w diagnostyce prognostycznej powikłań naczyniowych u pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy typu 1 oraz odniesienie stopnia nasilenia powikłań do sposobu leczenia”*, porusza istotny problem kliniczny, jakim jest predykcja powikłań naczyniowych.

Rozprawa doktorska obejmuje wraz ze streszczeniami, wykresami, tabelami i ilustracjami 139 stron wydruku komputerowego. Należy podkreślić świetne graficzne opracowanie pracy, na które składa się 31 rycin i 10 tabel, w tym kolorowych oraz zwięzłe i jasne podsumowania podrozdziałów.

Układ pracy jest prawidłowy.

Głównym celem pracy było określenie częstości występowania wczesnych zmian naczyniowych u pacjentów pediatrycznych z cukrzycą typu 1.(T1D) oraz wykazanie związku pomiędzy stężeniem cytokin, chemokin i czynników wzrostu a nasileniem powikłań naczyniowych, w zależności od sposobu leczenia, w tym terapii z zastosowaniem limfocytów Tregs.

Obszerny wstęp Kandydatka rozpoczyna historią cukrzycy, a potem zwięźle omawia aktualny stan wiedzy dotyczący cukrzycy typu 1, szczególnie jej powikłań naczyniowych oraz roli cytokin, chemokin i czynników wzrostu w ich rozwoju.

Materiał i metodyka, to kolejny rozdział szczegółowo i przejrzysto opisany.

Grupa pacjentów liczyła 52 osoby z T1D (ls-T1D  $\geq$  4 lata choroby), 8 osób, które uczestniczyły w badaniu klinicznym TregVAC 2.0 ((EudraCT:2014-004319-35 t-T1D), 12 pacjentów z T1D, którzy stanowili grupę kontrolną wobec pacjentów z grupy t-T1D (tc-T1D) oraz 39 zdrowych osób (HD) z Kliniki Pediatrii, Diabetologii i Endokrynologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego, Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku.

Po szerokiej oraz wyczerpującej analizie statystycznej, wyniki są zaprezentowane w osobnym i doskonale przygotowanym rozdziale w formie graficznej i opisowej.

Występowanie powikłań naczyniowych w badanej grupie było rzadkie. Natomiast stężenie cytokin, chemokin i czynników wzrostu w każdej z badanych grup było odmienne, z dodatnimi korelacjami pomiędzy stężeniem biomarkerów, a czasem trwania choroby, albuminurią, OCT i IMT oraz rozmiarem trzustki, wykazując, że proces destrukcyjny przez nie mediowany, nie dotyczy tylko komórek  $\beta$  trzustki. Odnosząc się do pacjentów z grupy t-T1D, Doktorantka wskazała na ich najlepsze wyrównanie metaboliczne, najwyższe stężenie witaminy D3 oraz najniższe stężenie IL-17 i najwyższe stężenie MCP-1 spośród pacjentów z cukrzycą typu 1. U unikatowej, interesującej, wyodrębnionej grupie pacjentów po terapii Tregs, obserwowano dodatnie korelacje pomiędzy stężeniem witaminy D3, a cytokinami anty-zapalnymi.

W dyskusji, Doktorantka w sposób dojrzały i szczegółowy odnosi się do analizy uzyskanych wyników pracy. Bogate piśmiennictwo, dotyczące aspektów tej pracy, jest doskonale i profesjonalnie wykorzystywane do porównania, rozważania z rezultatami uzyskanych przez innych badaczy.

Za szczególnie ciekawe i ważne punkty dyskusji należy uznać analizę interakcji pomiędzy



cytokinami, chemokinami i czynnikami wzrostu. Mimo zawichości tematu, jakim jest ta skomplikowana sieć interakcji pomiędzy cytokinami, chemokinami i czynnikami wzrostu w cukrzycy typu 1. dyskusja jest poprowadzona przez Kandydatkę przejrzysto. Nie obawa się ona stwierdzenia, że problem ten wymaga jeszcze wielu opracowań naukowych i zrozumienia. Całość dyskusji, w oparciu o wyniki pracy, dobrze podkreśla celowość poszukiwania czynników predykcyjnych zmian naczyniowych w cukrzycy typu 1.

Wnioski zostały sformułowane w sposób opisowy, stanowią odpowiedzi na postawione cele pracy. Doktorantka wnioskuje iż cytokiny, chemokiny i czynniki wzrostu odgrywają istotną rolę w rozwoju powikłań naczyniowych, w przebiegu cukrzycy typu 1. Uważa również, że innowacyjna, eksperymentalna terapia Tregs może modulować środowisko biomarkerów u pacjentów pediatrycznych z T1D i chronić pacjentów przed rozwojem wczesnych zmian naczyniowych.

Jednocześnie podnosi ograniczenia swoich badań. Do nich należy, przede wszystkim, mała liczebność grupy, co wymusza konieczność traktowania interesujących wyników pracy z ostrożnością, jako wstępnych, a kolejne badania są wymagane celem ich potwierdzenia.

Piśmiennictwo jest dobrane właściwie, liczy 181 pozycji i jak wyżej wspomniano jest odpowiednio zacytowane w pracy.

### **Znaczenie i zalety pracy.**

Jest to praktycznie pionierska praca w zakresie tej tematyki, która została wykonana z wyjątkową starannością autora. Szczególnie nowatorskie spojrzenie widać w wprowadzenie do metodyki grupy pacjentów z T1D u których zastosowano innowacyjną, eksperymentalną terapię Tregs oraz dodanie do ciekawej i ważnej interpretacji naukowej parametru - rozmiaru trzustki ocenianego w obrazie USG.

Jak już wspomniałam, realizacja postawionych celów pracy stanowiła trudność w interpretacji wyników i wnioskowaniu, z którą Doktorantka poradziła sobie bardzo dobrze. Skrupulatna praca, dobra znajomość tematyki jest tutaj bardzo widoczna. Podsumowując, wkład naukowy lekarza Anny Wołoszyn-Durkiewicz, w rozwój nauk medycznych jest niepodważalny.

## Uwagi.

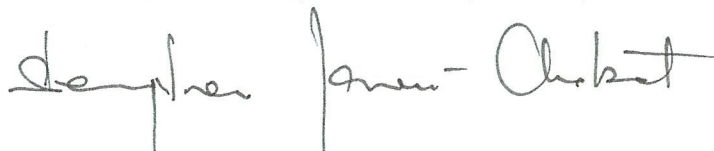
Praca ta jest bardzo dobra i solidnie przygotowana pod każdym względem.

Dla mnie jako recenzenta wątpliwości wzbudziły jedynie dwa niewielkie zagadnienia. Pierwsze, to w mojej opinii nie dość „zgrabne” określenie grupy *Is-T1D jako pacjenci chorujący przewlekłe na T1D*, a drugie, to skąpa informacja o grupie kontrolnej zdrowych dzieci. T1D jest z natury przewlekłą chorobą, stąd może łatwiejsze dla czytelnika byłoby inne określenie grupy, uwypuklające zgodnie z intencją autora, dłuższy czas trwania choroby. Odnosząc się do grupy zdrowych dzieci sugerowałabym wyraźniejszą informację „skąd, jak”, została dobrana do badania.

Nie mam innych uwag, poza wskazaniem, że naukowy sukces tej niebanalnej pracy jest również wynikiem udzielonego wsparcia do wyjątkowego i trudnego pomysłu badawczego wraz z jego precyzyjną realizacją przez prof. dr hab. n. med. Małgorzatę Myśliwiec z zespołem o dużym doświadczeniu klinicznym i kreatywności oraz prof. dr hab. n. med. Piotra Trzcionkowskiego z zespołem ekspertów immunologicznych.

**Podsumowując, stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska lekarza Anny Wołoszyn-Durkiewicz odpowiada warunkom określonym w Ustawie z dnia 14.03.2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz.U.z 2017r., poz.1789) z późniejszymi zmianami. Wnoszę do Rady Wydziału Lekarskiego, Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku o dopuszczenie lekarza Anna Wołoszyn-Durkiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Unikalność grupy badanej w połączeniu z dobrym i nowatorsko rozszerzonym warsztatem metodologicznym, pozwolił na zgromadzenie interesującego, klinicznego materiału badawczego oraz doskonałej interpretacji jego wyników. Jestem przekonana, że dojrzałość przedstawionego opracowania naukowego zapewnia szybkie opublikowanie wyników tej pracy w wysoko punktowanym czasopiśmie naukowym. **Tym samym też wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lekarza Anny Wołoszyn-Durkiewicz.**



Prof. dr hab. n. med. Przemysław Jarosz-Chobot