



Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek

Olsztyn, 14.07.2023 r.

Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych

Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej,

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski

Recenzja pracy doktorskiej lek. Karola Kolkowskiego

na podstawie cyklu publikacji pt. *“Polimorfizmy genów interleukiny-17 w kontekście bezpieczeństwa i zagrożeń wyphywających ze stosowania nowych terapii w atopowym zapaleniu skóry i łuszczycy w pierwotnie skórnych chłoniakach T-komórkowych”*

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Sokołowska-Wojdyło

1. **Kolkowski K**, Gleń J, Olszewska B, Zabłotna M, Nowicki RJ, Sokołowska-Wojdyło M. *Interleukin-17 genes polymorphisms are significantly associated with cutaneous T-cell lymphoma susceptibility*. Acta Dermatovenerol. 2022;102: adv00777. IF2020: 3.875| MNiSW: 100 pkt
2. **Kolkowski K**, Trzeciak M, Sokołowska-Wojdyło M. *Safety and danger considerations of novel treatments for atopic dermatitis in context of primary cutaneous lymphomas*. Int J Mol Sci. 2021;22(24):13388 IF2020: 6.208| MNiSW: 140 pkt
3. **Kolkowski K**, Sokołowska-Wojdyło M. *Safety and danger of biologic treatments in psoriasis in context of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL)*. Adv Dermatology Allergol. 2021;38(6):953-960 IF2020: 1.664| MNiSW: 70 pkt

Sumaryczny IF: 11.747

Sumaryczna Punktacja Ministerialna: 310 punktów





KATEDRA I KLINIKA DERMATOLOGII, CHORÓB PRZENOSZONYCH DROGĄ PŁCIOWĄ I IMMUNOLOGII KLINICZNEJ

Lek. Karol Kołkowski jest absolwentem Wydziału Lekarskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, który ukończył w 2023r. Otrzymał w tym roku stypendium Ministra Zdrowia za znaczące osiągnięcia naukowe, które otrzymali najzdolniejsi studenci uczelni medycznych za osiągnięcia naukowe w roku akademickim 2022/2023r. Doktorant był Przewodniczącym Koła Dermatologicznego w tym roku. Występował na licznych konferencjach studenckich i podczas Zjazdu Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego w Lublinie w tym roku.

Osiągnięcie naukowe spełnia warunki określone w Ustawie z dnia z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2020 r. poz. 85 z późn. zm.) art. 187 tejże ustawy i stanowi cykl trzech prac oryginalnych, powiązanych tematycznie - „*Polimorfizmy genów interleukiny-17 w kontekście bezpieczeństwa i zagrożeń wpływających ze stosowania nowych terapii w atopowym zapaleniu skóry i łuszczycy w pierwotnie skórnych chłoniakach T-komórkowych*”. We wszystkich pracach Kandydat jest pierwszym autorem. Podany cykl publikacji do recenzji ma wysoki IF 11,747, MNiSW 310.

Doktorant wyznaczył sobie główny cel pracy, którym było wyjaśnienie powiązań wybranych polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP) IL-17 z rozpoznaniem i etapami chłoniaków skórnych z komórek T (CTCL) oraz ocena częstości występowania polimorfizmów IL-17 typowych dla CTCL u pacjentów z łuszczycą poddawanych terapii biologicznej (w celu sprawdzenia ewentualnego ryzyka rozwoju chłoniaka w przyszłości). Ponadto Doktorant dokonał przeglądu możliwego wpływu nowych terapii atopowego zapalenia skóry i łuszczycy na progresję i/lub indukcję PCL.

Chłoniaki skórne z komórek T wykazują szerokie spektrum cech klinicznych, które wraz z wynikami badań dodatkowych, jak badania histologiczne, immunofenotypowe i genetyczne stają się istotnym elementem postępowania diagnostycznego. Patofizjologia CTCL jest złożona i nie zidentyfikowano jeszcze jednego czynnika inicjującego. Większość przypadków MF ma łagodny przebieg przez wiele lat, inne podtypy CTCL są bardzo agresywne. Nadal poszukuje się obiektywnych biomarkerów, które byłoby przydatne do oceny rokowania, a także funkcjonowały jako markery terapii celowanej. Ponadto biorąc pod





uwagę agresywny charakter niektórych typów CTCL, konieczna jest identyfikacja krążących cząsteczek, które mogą pomóc we wczesnej diagnostyce, różnicowaniu z zapalnymi chorobami skóry (łuszczyca, wyprysk piennek) oraz pomóc w przewidywaniu rokowania i w celu lepszego zrozumienia zawiłych procesów związanych z tą złożoną patologią. Dlatego wybór tematu dokonany przez Doktoranta uważam za bardzo trafny, nowatorski i bardzo praktyczny.

Pierwsza praca z cyklu (Kołkowski K, et al. *Interleukin-17 genes polymorphisms are significantly associated with cutaneous T-cell lymphoma susceptibility*) jest pracą oryginalną, której celem była analiza polimorfizmów pojedynczych nukleotydów w genach IL-17 u 150 pacjentów ze skórny chłoniakiem z komórek T. Homozygota GG rs8193036 A/G genu IL-17A występowała rzadziej w grupie chorych na T-komórkowego chłoniaka skórny. Ciekawym spostrzeżeniem było, że pacjenci z polimorfizmem pojedynczego nukleotydu doświadczali znacznie intensywnego świądu. Natomiast heterozygota rs2397084 AG IL-17F była bardziej powszechna w populacji chłoniaków. Doktorant stwierdził istotne różnice w częstości genotypów IL-17 przy porównywaniu wczesnych (Ia do IIa) i zaawansowanych stadiów (IIb, III i IV) tych nowotworów. Podobny wynik uzyskał porównując zespół Sezary'ego z ziarniniakiem grzybiastym (MF). Te dane pozwalają wytłumaczyć zwiększoną częstość zakażeń bakteryjnych w przebiegu chłoniaka T-komórkowego skóry, zwłaszcza wywołanego przez *Staphylococcus aureus*, powodując upośledzoną obronę immunologiczną w chłoniakach skóry. Zaletą tego badania jest duża grupa pacjentów, co świadczy o randze ośrodka wykonującego badanie.

Druga praca z cyklu (Kołkowski K, et al. *Safety and danger considerations of novel treatments for atopic dermatitis in context of primary cutaneous lymphomas*) to praca poglądowa, której celem był przegląd literatury na temat roli interleukin 4, 13, 22 i 31 oraz szlaków JAK/STAT w PCL w celu wyjaśnienia bezpieczeństwa stosowania leków biologicznych (dupilumab, tralokinumab, fezakinumab, nemolizumab) i inhibitorów drobnocząsteczkowych (upadacitinib, baricitinib, abrocitinib, ruxolitinib, tofacitinib) w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Na podstawie analizy aktualnego stanu wiedzy na ten





temat w bazie PubMed (piśmiennictwo opublikowanego przed 21 października 2021 r) Doktorant wykazał, że niektóre z leków (dupilumab, ruksolitynib) mogą mieć bezpośredni wpływ na progresję chłoniaków skórnych. Problem ten wymaga dalszych badań i skrupulatnego monitorowania pacjentów otrzymujących te leki w celu zapewnienia ich bezpieczeństwa, zwłaszcza w świetle ostrzeżenia FDA dotyczącego tofacytynibu. Ważny wniosek praktyczny dla klinicystów płynący z tego badania to uwaga, że w przypadku szybkiego postępu atopowego zapalenia skóry/wyprysku, zwłaszcza u pacjentów powyżej 40 roku życia, istnieje konieczność wykonania biopsji, a następnie bardzo dokładnego badania histopatologicznego.

W trzeciej pracy, również pogładowej (Kołkowski K, et al. *Safety and danger of biologic treatments in psoriasis in context of cutaneous T-cell lymphoma*), Doktorant postawił sobie za cel dokonanie przeglądu piśmiennictwa dotyczącego interleukin 12, 17, 23 i TNF- α w MF w celu wyjaśnienia bezpieczeństwa stosowania leków biologicznych w leczeniu łuszczycy. Analiza sugeruje, że leki te mogą mieć wpływ na progresję CTCL. Dlatego w przypadku niecharakterystycznych zmian łuszczycowych wykonanie biopsji z późniejszym badaniem histopatologicznym powinno wykluczyć możliwość współistnienia pierwotnego chłoniaka skóry przed zastosowaniem terapii wpływających na profil cytokin.

Istotnym atutem cyklu przedstawionego mi do recenzji pracy jest wysoki IF prac, wydrukowanych w cenionych pismach polskich i zagranicznych. Docenienie ich przez recenzentów tychże czasopism uważam za bardzo istotne w ocenie tego cyklu i nie zgłaszam żadnych merytorycznych uwag. Kolejnym atutem jest bardzo szerokie podejście do tematu badawczego – cykl publikacji zawiera badania dotyczące nie tylko CTCL, ale także ważny i mało poruszany w literaturze sposób doboru terapii w innych jednostkach chorobowych jak łuszczyca i atopowe zapalenie skóry, co wskazuje na szeroką wiedzę dermatologiczną Doktoranta. Wnioski z badań mają wysoki praktyczny aspekt. Dlatego prace opublikowane przez Doktoranta uznaję za bardzo cenne i mam nadzieję, że zostaną one odpowiednio rozpropagowane w naszym środowisku.





KATEDRA I KLINIKA DERMATOLOGII, CHORÓB PRZENOSZONYCH DROGĄ PŁCIOWĄ I IMMUNOLOGII KLINICZNEJ

Podsumowując, przedstawiony cykl prac składający się na rozprawę doktorską oceniam bardzo wysoko. Szerokie podejście do tematu badawczego, prawidłowo dobrane metody badawcze oraz analizy statystyczne, dobór literatury, wskazują, że lek. Karol Kołkowski jest osobą umiejącą prowadzić badania naukowe, oraz wyciągać odpowiednie wnioski. O wartości prac naukowych świadczą publikacje w renomowanych czasopismach medycznych, których całkowita punktacja IF wynosi powyżej 11. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w Ustawie z dnia z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2021 r. poz. 478 z późn. zm.) art. 187 tejże ustawy.

W związku z powyższym przedkładam Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Karola Kołkowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na imponującą punktację IF, aktualny i praktyczny klinicznie temat, wnioskuję o wyróżnienie.

Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Dermatologii,
Chorób Przenoszonych Drogą Płciową
i Immunologii Klinicznej
prof. dr hab. n. med. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek

