

Zabrze, dn. 8.02.2019

Katedra i Zakład  
Mikrobiologii  
i Immunologii

41-808 Zabrze,  
ul. Jordana 19  
[www.sum.edu.pl](http://www.sum.edu.pl)

Dr hab. n. med.  
Ewelina Szliszka  
tel.: (+48 32) 272 25 54  
email:  
[eszliszka@sum.edu.pl](mailto:eszliszka@sum.edu.pl)

## RECENZJA

### **rozprawy doktorskiej Pana Wojciecha Lemskiego pt.: „Biochemiczna ocena surowiczych markerów obrotu chrzęstnego w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów”**

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest najczęstszą artropatią wieku dziecięcego. Nie jest klasyczną jednostką chorobową, ale stanowi niejednorodną grupę schorzeń o podłożu autoimmunologicznym i zapalnym występującą u dzieci poniżej 16 roku życia. Epidemiologia MIZS nadal pozostaje nieznana. Wśród potencjalnych czynników wywołujących wymienia się infekcje bakteryjne, wirusowe, predyspozycje genetyczne związane z występowaniem określonych wariantów antygenów zgodności tkankowej klasy I (głównie HLA-B) i II (głównie HLA-DR), polimorfizm genów kodujących syntezę cytokin, cząsteczek kostymulujących oraz szeregu białek sygnałowych indukujących lub hamujących odpowiedź immunologiczną, ekspresję receptorów na limfocytach, jak również uwarunkowania środowiskowe (stres, urazy).

Obecnie obowiązująca nazwa MIZS została zaproponowana przez Komitet Pediatriczny Międzynarodowej Ligi do Walki z Reumatyzmem w 1997 roku. Jednak już 100 lat wcześniej, w 1897 roku londyński lekarz George Still po raz pierwszy opisał MIZS, sugerując, że przewlekłe dziecięce zapalenie stawów jest określeniem wspólnym dla różnych schorzeń. Zróznicowana symptomatologia stwarza poważne problemy diagnostyczne, zwłaszcza w początkowym okresie rozwoju choroby. Dominującym objawem MIZS jest zapalenie stawów przebiegające z obrzękami, wysiękami i ograniczeniem ruchomości. Następstwem przewlekłego procesu zapalnego jest destrukcja powierzchni i struktur stawowych prowadząca do utrwalonych zmian i postępującej dysfunkcji w narządzie ruchu. Niepełnosprawność towarzysząca dziecku z MIZS przejawia się nie tylko pogorszeniem sprawności fizycznej, ale dotyczy również sfery psychicznej i społecznej. Choroba radykalnie zmienia jakość życia „małych pacjentów” i ich rodzin; zmusza do walki z bólem i sztywnością stawów, podporządkowania się wymogom farmakoterapii, okresowym wizytom lekarskim lub hospitalizacjom.



Przedstawiona mi do recenzji praca liczy 130 stron maszynopisu i pod względem redakcyjnym nie odbiega od układu charakterystycznego dla rozpraw doktorskich. Główne części pracy to wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja oraz wnioski z dołączonym piśmiennictwem i streszczeniami w języku polskim i angielskim. Rozprawa zawiera 19 tabel i 27 rycin.

Wstęp pracy obejmuje szereg zagadnień związanych z przedmiotem rozprawy. Autor zamieszcza w nim charakterystykę, podział, epidemiologię, etiopatogenezę, opisuje diagnostykę i leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenie stawów. W dalszej części wstępu Doktorant przedstawia budowę i funkcję chrząstki stawowej oraz występowanie, budowę, syntezę i degradację kolagenów. Na uwagę zasługuje również kluczowy dla tematu rozprawy podrozdział poświęcony biomarkerom metabolizmu chrząstki stawowej.

Z uwagi na szczegółowy wstęp, który przybliży i zgłębia wszystkie zagadnienia potrzebne dla zrozumienia tematu i celu pracy zbyteczne zdaje się zamieszczanie tak obszernych opisów założeń niniejszej rozprawy. Autor podaje jeden zasadniczy cel pracy dotyczący zastosowania dwóch surowicznych markerów obrotu chrzęstnego: C-końcowego propeptydu łańcucha  $\alpha$  kolagenu typu II (PIICP) i C-końcowego telopeptydu łańcucha  $\alpha$  kolagenu typu II (CTXII) do oceny skuteczności leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenie stawów pod kątem normalizacji przemian kolagenu typu II w chrząstce stawowej. Marker PIICP jest wyznacznikiem biosyntezy chrząstki stawowej, natomiast CTXII pełni rolę parametru typowego dla resorpcji chrząstki stawowej. Zapalna etiopatogeneza choroby uzasadnia analizę stężeń wybranych markerów metabolizmu tkanki chrzęstnej w powiązaniu ze stężeniem TNF- $\alpha$ , jak również innymi nieswoistymi wskaźnikami – stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) i wartością wskaźnika opadania erytrocytów (ESR).

W rozdziale „Materiał i metody” Doktorant charakteryzuje badaną i kontrolną grupę dzieci. Grupa badana licząca 30 dzieci z pierwotnie rozpoznaną chorobą obejmuje 19 dziewczynek i 11 chłopców w wieku od 2 do 12 lat, w tym ze względu na zaplanowane leczenie: grupa z umiarkowaną aktywnością MIZS (terapia sulfasalazyną i prednisonem) oraz grupa z dużą aktywnością MIZS (terapia metotreksatem i prednisonem). Grupa kontrolna liczyła 30 zdrowych dzieci, w tym 17 dziewczynek i 13 chłopców w podobnym wieku jak pacjenci z MIZS. Autor zamieszcza również kryteria włączenia i wyłączenia z badania oraz potwierdza uzyskanie zgody Komisji Bioetycznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego na przeprowadzenie eksperymentu. W dalszej części rozdziału Doktorant szczegółowo opisuje zastosowane metody badawcze oraz procedury wykonania oznaczenia stężenia C-końcowego propeptydu łańcucha  $\alpha$  kolagenu typu II (PIICP), C-końcowego telopeptydu łańcucha  $\alpha$  kolagenu typu II (CTXII) i TNF- $\alpha$  w surowicy krwi. Wymienia również zastosowane testy w analizie statystycznej.

Kolejny rozdział przedstawia wyniki stężeń biomarkerów obrotu chrzęstnego: C-końcowego propeptydu łańcucha  $\alpha$  kolagenu typu II (PIICP) i C-końcowego telopeptydu łańcucha  $\alpha$  kolagenu typu II (CTXII) oraz TNF- $\alpha$  z uwzględnieniem stanu przed i po leczeniu, rodzaju zastosowanego leczenia, płci dziecka, postaci MIZS oraz w powiązaniu ze stężeniem CRP i wartością ESR. Wyniki zostały w sposób bardzo czytelny zobrazowane zarówno w postaci tabel, jak i rycin. W mojej opinii Autor

w umiejętny i godny podkreślenia sposób potrafi opisać i zinterpretować uzyskane wyniki, co jest jednym z najistotniejszych etapów pracy badawczej.

W rozdziale piątym doktorant przeprowadził rzeczową i wnikliwą dyskusję porównując rezultaty własnych badań z opiniami innych autorów. Umiejętność konfrontacji własnych wyników z obserwacjami poczynionymi przez innych badaczy oraz całość przeprowadzonej dyskusji świadczy o bardzo dobrej znajomości tematu. Warto podkreślić, że zarówno wstęp, jak i dyskusja potwierdza szeroką wiedzę Autora wykraczającą poza ramy Jego rozprawy doktorskiej. Doktorant podejmuje również próbę analizy szeregu molekularnych czynników uczestniczących w etiopatogenezie MIZS.

Podsumowując wyniki Doktorant wysunął cztery zasadnicze wnioski, które odpowiadają postawionym celom pracy.

Piśmiennictwo obejmuje 170 pozycji, jest dobrze dobrane i ułożone zgodnie z kolejnością cytowań, za wyjątkiem pozycji 63 i 121, które są cytowane później (niezgodnie z kolejnością). Natomiast pozycje 133, 139 i 177 nie zostały zamieszczone w tekście pracy.

Doktorantowi nie udało się uniknąć kilku drobnych błędów stylistycznych i językowych (np. ze „świeżo” rozpoznany MIZS (str. 49), nazwy łacińskie bakterii (str. 22) powinny być napisane kursywą, wzmianka na temat Tabeli 7 (str. 51) dotyczącej parametrów biochemicznych i hematologicznych dzieci pominiętej w pracy), które jednak w niczym nie umniejszają wysokiej wartości prezentowanej rozprawy doktorskiej.

Przedstawiona rozprawa doktorska Wojciech Lemskiego dotycząca młodzieńczego idiopatycznego zapaleniem stawów porusza niezwykle istotny problem wczesnej diagnostyki, kwalifikacji do odpowiedniego leczenia, monitorowania i kontroli po zakończonej terapii. Z uwagi na bardzo różnorodną symptomatologię, jak i przebieg kliniczny utrudniający wczesne rozpoznanie choroby i podjęcie odpowiedniego (dostosowanego do rodzaju schorzenia) leczenia, zasadne jest zastosowanie dodatkowych markerów – w tym przypadku markerów biosyntezy chrząstki stawowej PIICP i CTXII. Analiza stężeń wymienionych markerów pozwala ocenić skuteczność wdrożonej terapii, gdyż w przypadku MIZS na tle procesów autoimmunologicznych i zapalnych dochodzi do zniszczenia struktur stawowych. Należy podkreślić również pionierski charakter badań, gdyż nigdy wcześniej stężenia wymienionych markerów biosyntezy tkanki chrzęstnej nie zostały oznaczone u chorych z MIZS. Bezczenna jest wiedza i doświadczenie, które zdobył Doktorant podczas realizacji pracy doktorskiej. Rozprawa stanowi doskonałą podstawą do napisania publikacji, i jak nadmienia sam Autor „rezultaty wskazują na konieczność dalszych badań (...) celem wprowadzenia nowych narzędzi diagnostycznych i skutecznych strategii terapeutycznych u dzieci z MIZS”. Warto również wspomnieć o poruszonym i zgłębianym przez Autora temacie rozprawy w aspekcie społecznym tej choroby, która dotyka najmłodszych, jest powodem cierpienia, ograniczenia aktywności fizycznej, negatywnie wpływa na jakość życia dzieci i często prowadzi do niepełnosprawności. Badania, które dają nadzieję dzieciom i lekarzom na poprawę w zakresie oceny przebiegu MIZS, a przez to kwalifikację do właściwego późniejszego leczenia zasługują na szczególną pochwałę.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska Pana Wojciecha Lemskiego pt.: „Biochemiczna ocena surowiczych markerów obrotu chrzęstnego w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia” odpowiada wymogom stawianym rozprawom doktorskim. W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach z wnioskiem o dopuszczenie Pana Wojciecha Lemskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę nowatorski charakter rozprawy, solidny warsztat badawczy, całokształt wykonanej pracy naukowej i przejrzysty sposób prezentacji wyników prowadzący do podjęcia logicznej dyskusji oraz wyciągnięcia trafnych wniosków proszę Wysoką Radę Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach o wyróżnienie przedstawionej mi do recenzji dysertacji Pana Wojciecha Lemskiego.

*Ewelina Szliszew*

Zabrze, dn. 8.02.2019

Katedra i Zakład  
Mikrobiologii  
i Immunologii

41-808 Zabrze,  
ul. Jordana 19  
[www.sum.edu.pl](http://www.sum.edu.pl)

Dr hab. n. med.  
Ewelina Szliszka  
tel.: (+48 32) 272 25 54  
email:  
[eszliszka@sum.edu.pl](mailto:eszliszka@sum.edu.pl)

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską Pana Wojciecha Lemskiego pt.: „**Biochemiczna ocena surowiczych markerów obrotu chrzęstnego w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów**”, biorąc pod uwagę jej nowatorski charakter, solidny warsztat badawczy, całokształt wykonanej pracy naukowej oraz przejrzysty sposób prezentacji wyników prowadzący do podjęcia logicznej dyskusji i wysunięcia trafnych wniosków **proszę Wysoką Radę Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach o wyróżnienie przedstawionej mi do recenzji dysertacji Pana Wojciecha Lemskiego.**

*Ewelina Szliszka*