

Łódź, 10.03.2022

Prof. dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak, prof. zw
Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej
i Onkologicznej Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Recenzja Pracy Doktorskiej lek. med. Marty Kołt-Kamińskiej

obejmującej jednotematyczny cykl publikacji pt:

„Ocena nowych metod terapeutycznych w leczeniu łuszczycy plackowatej i uogólnionej łuszczycy krostkowej”

Zgodnie z art. 187 Ustawy z dnia z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2020 r. poz. 85 z późn. zm.): Osiągnięcie naukowe obejmuje cykl publikacji składający się z pięciu spójnych tematycznie oryginalnych prac naukowych, opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych o sumarycznym wskaźniku IF 7,375 oraz sumie punktów MEiN 240.

Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską

1. Kołt-Kamińska M, Koziak K, Dutkiewicz M, Stendel O, Reich A.: Can topical cefazolin be a useful treatment for psoriasis? Forum Dermatologicum 2020; 6: 43-49; doi: 10.5603/FD.a2020.0005. Punktacja MEiN: 40,000
2. Kołt-Kamińska M, Żychowska M, Reich A.: Treatment of mild-to-moderate plaque psoriasis with a new 650-microsecond 1064-nm Nd:YAG laser: clinical and dermoscopic assessment. Dermatology and Therapy (Heidelberg) 2021; 11: 449-464; doi: 10.1007/s13555-021-00486z. Punktacja MEiN: 100,000 IF: 3,264
3. 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; doi: 10.2147/BTT.S323239. Punktacja MEiN: 100,000 IF: 4,111

Lekarz Marta Kołt- Kamińska studia na kierunku lekarskim Lubelskiego Uniwersytetu Medycznego ukończyła w 2015 roku. Następnie po ukończeniu stażu podyplomowego rozpoczęła specjalizację z zakresu dermatologii i wenerologii w Wojewódzkim Szpitalu Podkarpackim w Krośnie, a od 2019 roku swoją rezydenturę realizuje w Klinice Dermatologii Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego nr 1 w Rzeszowie. Od 2021 roku pracuje również jako asystent w Klinice Dermatologii Uniwersytetu Rzeszowskiego (Instytut Nauk Medycznych). W czasie studiów Marta Kołt – Kamińska była przewodniczącą Koła Naukowego przy Katedrze i Klinice Chorób Zakaźnych w Lublinie oraz Członkiem Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej UM w Lublinie. Poza cyklem publikacji stanowiących rozprawę doktorską jest jeszcze Autorem trzech publikacji i 9 doniesień zjazdowych.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska składa się z trzech artykułów, w tym jednego stanowiącego opisy dwóch przypadków łuszczycy krostkowej leczonych infliksymabem i acytretyną.

Łuszczyca jest przewlekłą zapalną chorobą skóry dotyczącą około 1-3% populacji. Patogeneza tego schorzenia jest wieloczynnikowa i nie w pełni wyjaśniona; składają się na nią czynniki genetyczne, immunologiczne oraz środowiskowe. Istnieje wiele obrazów klinicznych łuszczycy. Biorąc pod uwagę morfologię zmian, łuszczyca dzieli się na łuszczycę drobnogrudkową, plackowatą, erythrodermiczną i krostkową. Łuszczyca krostkowa uogólniona jest ciężką, zagrażającą życiu, rzadką odmianą łuszczycy, dotykającą około 100 razy mniej chorych niż łuszczyca plackowata. Choroba ta charakteryzuje się nagłym pojawieniem się uogólnionych zmian krostkowych na rumieniowym podłożu. Wykwitom towarzyszą objawy ogólnoustrojowe, takie jak gorączka, dreszcze, bóle stawów. Łuszczyca krostkowa uogólniona może współistnieć z łuszczycą pospolitą (ok. 54% przypadków) lub występować jako jedyna postać łuszczycy u danego pacjenta. Najnowsze obserwacje kliniczne, histologiczne i genetyczne wskazują, że może stanowić odrębną jednostkę chorobową

W ostatnim czasie, ze względu na coraz lepsze zrozumienie patogenyzy łuszczycy, zaobserwować można spektakularny rozwój w zakresie systemowej terapii tej choroby. Należy jednak pamiętać, iż około 70-80% pacjentów dotkniętych jest łagodną lub średnio ciężką postacią łuszczycy plackowatej i zazwyczaj wymaga jedynie leczenia miejscowego. Preparaty miejscowe są również cennym uzupełnieniem leczenia systemowego. Liczba dostępnych opcji terapeutycznych w zakresie leczenia łuszczycy od wielu lat jest niezmienna, a niedogodności związane ze stosowaniem na przykład maści cygnolinowej czy coraz popularniejsze zjawisko

steroidofobii, a z drugiej strony przypadki „uzależnienia” od stosowania miejscowych glikokortykosteroidów, wskazują na potrzebę poszukiwania nowych opcji leczenia miejscowego, zarówno zachowawczego, jak i zabiegowego.

Intensywne poszukiwanie nowych opcji terapeutycznych analogicznie dotyczy również łuszczycy krostkowej uogólnionej, ponieważ z uwagi na rzadkość i ciężki przebieg tej jednostki chorobowej nie przeprowadzono jak dotąd rzetelnych badań oceniających skuteczność dostępnych opcji terapeutycznych, wobec czego nie stworzono także jednolitych wytycznych leczenia tej choroby.

Stąd też Celem przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej była :

1. Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji cefazoliny w porównaniu do maślanu hydrokortyzonu u pacjentów z łuszczycą plackowatą.
2. Ocena skuteczności zastosowania lasera neodymowo-yagowego w leczeniu pojedynczych blaszek łuszczycowych oraz ewaluacja użyteczności dermatoskopii w przewidywaniu odpowiedzi na laseroterapię.
3. Wykazanie skuteczności i ocena bezpieczeństwa infliksymabu w połączeniu z niskimi dawkami acytretyny w leczeniu łuszczycy krostkowej uogólnionej na przykładzie dwóch pacjentów hospitalizowanych w Klinice Dermatologii w Rzeszowie.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy pomocy programu Statistica (Statsoft, Kraków). Obliczono średnie odchylenia standardowe (SD), mediany i częstotliwości. Różnice pomiędzy osiągniętymi wynikami zostały poddane analizie przy pomocy testu Fishera, Wilcoxon lub analizie wariancji powtarzanych pomiarów dla rang Friedmana (ANOVA).

Wszyscy uczestnicy powyższych badań wyrazili pisemną zgodę na udział w eksperymencie. Wszystkie eksperymenty uzyskały pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Rzeszowskiego (Uchwała nr 6/11/2020).

W opinii Recenzenta w tej części cyklu publikacji brakuje jasno sprecyzowanych wspólnych założeń prowadzonych przez Doktorantkę badań, co nieco utrudnia lekturę dysertacji.

Pierwsza praca pt.: *Can topical cefazolin be a useful treatment for psoriasis?* miała na celu ocenę wpływu cefazoliny na model 3D ludzkiej tkanki łuszczycowej oraz ocenę jej skuteczności i tolerancji w porównaniu z maślanem hydrokortyzonu w miejscowym leczeniu łuszczycy. Badania *in vitro* wykazały, że cefazolina ma właściwości wybiórczego inhibitora kilku prozapalnych cytokin. Do pilotażowego badania trwającego 7 dni włączono 10 dorosłych pacjentów. Nasilenie choroby oceniane było przy pomocy zmodyfikowanej skali PASI (mPASI) oraz skali IGA. Uczestnicy proszeni byli także o ocenę towarzyszących objawów subiektywnych, tolerancję terapii oraz całościowego efektu terapeutycznego. W zastosowanym modelu 3D tkanki łuszczycowej cefazolina wywołała znaczącą redukcję ekspresji ludzkiej β -defensyny 2 (HBD2), niewielką redukcję ekspresji psoriazyny oraz nieznaczącą redukcję ekspresji skórniego inhibitora peptydazy 3 (PI3). W badanych warunkach lek ten nie wpływał na zmniejszenie wydzielania IL-6 i IL-8. Badanie histologiczne wykazało niewielkie ścięczenie naskórka w tkankach poddanych działaniu cefazoliny. W przypadku pacjentów, oba zastosowane schematy terapeutyczne doprowadziły do znacznej poprawy w zakresie blaszek łuszczycowych, chociaż efekt terapeutyczny był lepszy w przypadku maślanu hydrokortyzonu. Obie substancje doprowadziły również do znaczącej redukcji świądu. Terapia cefazoliną była dobrze tolerowana, w trakcie obserwacji nie odnotowano żadnych działań niepożądanych.

Drugie badanie, które wyniki opublikowano w wysoko impaktowanym periodyku pt.: *Treatment of mild-to-moderate plaque psoriasis with a new 650-microsecond 1064-nm Nd:YAG laser: clinical and dermoscopic assessment.* miało na celu ocenę skuteczności 650-sekundowego lasera neodymowo-yagowego w terapii pojedynczych blaszek łuszczycowych, a także ewaluację przydatności dermatoskopii w przewidywaniu odpowiedzi na tą terapię. W badaniu udział wzięło 10 osób ze stabilną łuszczycą plackowatą. Zabiegi laserowe wybranych blaszek łuszczycowych wykonywane były w dniu 0, 7, 14 i 21. Na każdej z wizyt wykonywano zdjęcia fotograficzne, a także prowadzono dokumentację obrazów dermatoskopowych. Zaawansowanie choroby oceniano według skali mPASI i IGA. Pacjentów proszono także o ocenę intensywności objawów subiektywnych, tolerancji leczenia oraz końcowego efektu terapeutycznego. Odnotowano znaczącą poprawę w zakresie wszystkich składowych mPASI, chociaż średnia redukcja mPASI wyniosła jedynie około 30%. W dniu rozpoczęcia terapii nasilenie choroby wg IGA na podstawie oceny wybranych blaszek łuszczycowych zostało określone jako umiarkowane u 3, i jako łagodne u 7 badanych osób. Na ostatniej wizycie, 8 pacjentów prezentowało łagodne nasilenie choroby, a u 2 pacjentów odnotowano niemal brak zmian w ocenianej okolicy. Ponadto uzyskano całkowitą redukcję

świądu u wszystkich uczestników badania. Z uwagi na miejscowe działania niepożądane, czterech pacjentów oceniło tolerancję leczenia jako średnią. Trzy osoby w dniu 28 odnotowały znaczącą poprawę w zakresie ocenianych blaszek łuszcycowych, jednakże 30% uczestników badania nie zaobserwowało żadnej poprawy. Wszyscy pacjenci, którzy przed rozpoczęciem terapii laserowej w obrazie dermatoskopowym ocenianych blaszek łuszcycowych prezentowali obecność naczyń typu kropki i liniowych, a także punktowych wybroczyn, odnieśli poprawę w wyniku zastosowanego leczenia. 3 z 6 osób, u których wyjściowo w ocenianych zmianach przeważały naczynia o charakterze globul, nie zaobserwowało żadnych korzyści z leczenia przy użyciu lasera neodymowo-yagowego.

Łuszczyca krostkowa uogólniona jest ciężką, zagrażającą życiu chorobą, stanowiącą poważne wyzwanie terapeutyczne i właśnie w trzeciej pracy pt. » *Infliximab in combination with low-dose acitretin in generalized pustular psoriasis: a report of two cases and review of the literature* Lek. Marta Kołt- Kaminska przedstawiła dwóch pacjentów z łuszczycą krostkową uogólnioną skutecznie leczonych infliksymabem, a także dokonano przeglądu piśmiennictwa oceniającego aktualne dostępne dane dotyczące zastosowania infliksymabu w łuszczycy krostkowej uogólnionej. Pierwszą pacjentką była 73-letnia kobieta z łuszczycą krostkową uogólnioną, u której obserwowano nieskuteczność lub nietolerancję standardowych opcji terapeutycznych. Terapia łączona infliksymabem oraz niskimi dawkami acytretyny doprowadziła do szybkiego i trwałego ustąpienia zmian skórnych przy jednoczesnej dobrej tolerancji leczenia. Drugim pacjentem był 63-letni mężczyzna cierpiący na łuszczycę krostkową uogólnioną i liczne choroby współistniejące, u którego początkowo zastosowano infliksymab w połączeniu z metotreksatem, z dobrym efektem trwającym 9 miesięcy. Z uwagi na zaostrzenie łuszczycy krostkowej uogólnionej odnotowane w 38 tygodniu terapii, będące wynikiem infekcji, metotreksat zastąpiono niską dawką acytretyny, natomiast leczenie infliksymabem kontynuowano bez zmian, uzyskując pełne ustąpienie zmian skórnych.

Na podstawie przeprowadzonej analizy piśmiennictwa i uzyskanych w czasie badań wyników Doktorantka sformułowała następujące wnioski:

- 1) Przeprowadzone badanie pilotażowe wykazało, że miejscowo aplikowana cefazolina, zaliczana do cefalosporyn I generacji, wykazuje działanie immunomodulujące i przeciwzapalne i może stanowić interesującą opcję terapeutyczną w leczeniu miejscowym łuszczycy, jednak konieczne są dalsze badania nad jej skutecznością i bezpieczeństwem.

- 2) Terapia miejscowa pojedynczych blaszek łuszczycowych przy użyciu lasera neodymowo-yagowego w większości przypadków w niewielkim stopniu przyczynia się do poprawy w ich zakresie.
- 3) W kwalifikacji pacjentów mogących odnieść ewentualne korzyści z leczenia pojedynczych blaszek łuszczycowych za pomocą lasera neodymowo-yagowego przydatna może być inflamoskopia.
- 4) Infliksymab wydaje się być bezpieczną i skuteczną metodą leczenia łuszczycy krostkowej uogólnionej.
- 5) Infliksymab może być stosowany w terapii łączonej z niskimi dawkami acytretyny, umożliwiając długoterminową kontrolę choroby przy jednoczesnej dobrej tolerancji leczenia.

W tej części recenzji chciałabym podkreślić, że liczba wniosków powinna odpowiadać liczbie celów pracy. Dlatego też wnioski 2 i 3 oraz 4 i 5 powinny zostać scalone.

Uważam, że lek. med. Marta Kołt - Kamińska w swoich pracach składających się na rozprawę doktorską podjęła się ciekawego i nowatorskiego tematu. Przeprowadziła bardzo ciekawą łączną analizę różnych aspektów łuszczycy i łuszczycy krostkowej, które są bardzo cennym uzupełnieniem prowadzonych do tej pory badań nie tylko na świecie, ale również w macierzystej dla Doktorantki Klinice.

Podsumowując, oceniam cykl prac składający się na rozprawę doktorską lek. med. Marty Kołt – Kamińskiej bardzo pozytywnie. Opublikowane prace w renomowanych, recenzowanych czasopismach posiadających punktację ministerialną, a dwie z nich wskaźnik wpływu świadczą, że podjęta przez Doktorantkę tematyka badań wpisuje się w nowoczesne trendy naukowe. Przedstawiony do recenzji cykl publikacji pokazuje również, że Doktorantka jest osobą umiejącą prowadzić badania oraz wyciągać odpowiednie wnioski. Rozprawa odpowiada warunkom ustanowionym w Ustawie o nadawaniu stopni i tytułów naukowych. W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Rzeszowskiego Instytutu Nauk Medycznych wnioski o dopuszczenie lek. med. Marty Kołt-Kamińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na nowatorski aspekt prowadzonych badań oraz publikacje uzyskanych wyników w prestiżowych impaktowanych czasopismach oraz ze względu na ogólny dorobek Autorki wnioskuję również o **wyróżnienie** pracy.