

Gdańsk, 03.09.2023

**Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Klaudii Tutki pt.
„Znaczenie mikrobiomu skóry w patogenezie przewlekłych dermatoz zapalnych”**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska powstała w oparciu o cykl 5, spójnych tematycznie publikacji, w tym 4 prac oryginalnych. Łączny IF osiągnięcia wynosi 9,728 pkt, MEN: 325 pkt. Manuskrypty opublikowano w czasopismach o zasięgu krajowym i międzynarodowym. We wszystkich pracach lek. Klaudia Tutka jest pierwszym autorem.

Rozprawa doktorska ma klasyczny układ. Składa się ze wstępu, przedstawienia celów badawczych, opisu metod badawczych i materiału, omówienia wniosków z badań. Całość uzupełnia streszczenie w języku polskim i angielskim, kopie opublikowanych prac oraz oświadczenia współautorów. Dysertacja liczy 85 stron wraz z aktualnym piśmiennictwem (38 pozycji). Dodatkowo zawiera życiorys Kandydatki.

Doktorantka w swojej pracy badawczej, która zaowocowała rozprawą na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne, podniosła aktualny problem znaczenia mikrobiomu dla rozwoju i przebiegu wybranych, przewlekłych dermatoz zapalnych takich jak trądzik różowaty, atopowe zapalenie skóry (AZS) i świerzbączka guzkowa.

Trądzik różowaty, atopowe zapalenia skóry i świerzbączka guzkowa to przewlekłe, zapalne choroby skóry o nie w pełni poznanej patofizjologii. Wszystkie wymienione choroby skóry stanowią wyzwanie terapeutyczne i obniżają jakość życia chorych. Na podstawie dotychczasowej wiedzy można spekulować, że zaburzenia mikrobiomu mogą odgrywać ważną rolę w patogenezie i przebiegu tych schorzeń. Zagadnienie mikrobiomu i mikrobioty w kontekście wpływu na rozwój i leczenie zapalnych chorób skóry pozostaje w obecnych czasach popularnym i ekscytującym obszarem naukowym, który kryje wiele jeszcze nieodkrytych tajemnic z potencjałem klinicznego wykorzystania. W związku z tym cieszę się, że Doktorantka podjęła

się takiej właśnie tematyki, która obok wartości poznawczych ma szansę wnieść praktyczne implikacje.

We wstępie rozprawy Doktorantka skrótowo przedstawia podsumowanie na temat mikrobiomu skóry oraz aktualnej wiedzy na jego temat w trzech badanych jednostkach chorobowych. Obszerniejszy nieco fragment poświęca omówieniu roli gronkowca złocistego, jego aktywności metabolicznej i enzymatycznej. Odnosi się do przywoływanych w literaturze światowej problemów lekooporności oraz potencjalnych korzyści z leczenia AZS przy użyciu podchlorynu sodu. Przybliży zagadnienie świerzbiączki guzkowej w aspekcie zaburzeń immunologicznych. Wstęp dysertacji buduje w oparciu o najnowsze doniesienia i potwierdza swoją znajomość i zrozumienie zagadnienia.

Lekarz Klaudia Tutka jasno sformułowała cele pracy. Za zadanie postawiła sobie ocenę częstości izolowania *St. aureus* ze skóry pacjentów z AZS, związek tego patogenu z nasileniem choroby oraz analizę lekooporności. Określenie wpływu podchlorynu sodu na eradykację gronkowca złocistego u chorych na AZS oraz ocenę nasileni choroby po zastosowaniu tej terapii. Ocenę różnorodności i składu mikrobiomu bakteryjnego w zmianach skórnych świerzbiączki guzkowej w porównaniu do osób zdrowych i chorujących na AZS. Dokonanie przeglądu piśmiennictwa celem określenia zmian mikrobiomu skóry u pacjentów z trądzikiem różowatym.

Z wynikami badań i dojrzałą dyskusją nad uzyskanymi wynikami można zapoznać się zarówno w załączonych publikacjach jak również w dodatkowo opracowanym przez doktorantkę syntetycznym podsumowaniu wyników. Recenzent ma możliwość szczegółowego przestudiowania publikacji tworzących osiągnięcie naukowe. Zweryfikowania materiału i metod badawczych, które zostały zastosowane i w mojej ocenie prawidłowo dobrane.

W pierwszej publikacji lekarz Klaudia Tutka przedstawia skład i różnorodność mikrobiomu skóry w trądziku różowatym na podstawie dostępnego piśmiennictwa. Dane przeprowadzonej analizy wykazały znaczenie zmian w składzie mikrobiomu, natomiast wyniki okazały się niespójne. Uniemożliwiło to wyciągnięcie wiarygodnych wniosków na temat dysbiozy bakteryjnej w trądziku różowatym. Doceniam dostrzeżone przez Doktorantkę ograniczenia analizowanych badań. Świadczy to o dojrzałości naukowej Kandydatki. Jednocześnie wobec takiego wniosku, tym bardziej żałuję, że Doktorantka nie przeprowadziła własnych,

odpowiednio zaprojektowanych badań, które pozwoliłyby przechylić szalę i doprowadzić do rozwikłania problemu wpływu mikrobiota na przebieg i rozwój trądzika różowatego. Mam nadzieję, że temat ten powróci w dalszych etapach rozwoju naukowego Doktorantki.

W drugiej pracy z cyklu, Doktorantka ocenia częstość występowania gronkowca złocistego na skórze chorych na AZS, korelując wyniki z nasileniem choroby i oceną lekooporności.

Obecność kolonii gronkowca złocistego potwierdza aż u 82% badanych pacjentów. Ujawniona kolonizacja gronkowcem złocistym korelowała z ciężkością choroby i nasileniem świądu. Wyniki te zgodne są z danymi literaturowymi i choć nie wnoszą przełomowych, innowacyjnych odkryć, to odzwierciedlają lokalną sytuację zdrowotną, która bez wątpienia ma znaczenie praktyczne. Według wyników uzyskanych przez badaczy pod przewodnictwem lek. Klaudia Tutki, izolowane szczepy gronkowca złocistego rzadziej wykazywały oporność na antybiotyki stosowane jedynie miejscowo w porównaniu do stosowanych miejscowo i ogólnie. Wynik ten stwarza warunki do debaty i wypracowania wskazówek dla przyszłego postępowania klinicznego.

W trzeciej i czwartej pracy z cyklu Doktorantka zapoznaje Recenzenta z wynikami zastosowania podchlorynu sodu w leczeniu chorych na AZS. Obie prace są ze sobą powiązane. Pierwsza zestawia wyniki leczenia podchlorynem sodu chorych na AZS wobec grupy kontrolnej chorych z AZS, którzy nie stosowali leczenia podchlorynem sodu. Kolejna publikacja jest fragmentem opisującym wyniki leczenia podchlorynem sodu chorych na AZS. Obie prace oceniały wpływ kąpieli w podchlorynie sodu na nasilenia objawów subiektywnych i obiektywnych AZS oraz ich wpływ na kolonizację skóry chorych na AZS gronkowcem złocistym. W bazie Pubmed można odnaleźć podobne publikacje, których wyniki skuteczności zastosowania kąpieli w podchlorynie sodu są zgodne uzyskanymi przez Doktorantkę. Ciekawym spostrzeżeniem opisanym przez Doktorantkę jest brak wpływu leczenia podchlorynem sodu na kolonizację gronkowcem złocistym. Wskazuje to na inny mechanizm łagodzenia objawów choroby niż działanie p/bakteryjne i sugeruje działanie p/zapalne tego środka terapeutycznego. Ten wniosek uważam za cenny. Schemat leczenia podchlorynem sodu pozostaje nadal indywidualną, nieujednoliconą procedurą. Doceniam, że prace są reprezentatywną dla naszego regionu. Uważam, że mogłyby stanowić punkt wyjścia dla opracowania procedury lokalnej do czego zachęcam Doktorantkę.

W ostatniej pracy lek. Klaudia Tutka dokonuje z zespołem analizy różnorodności i składu mikrobiomu u pacjentów ze świerzbiączką guzkową w porównaniu do osób zdrowych i chorych na AZS. Wyniki wskazują na podobieństwa mikrobiomu chorych na świerzbiączkę guzkową do mikrobiomu chorych na AZS. Odwołując się do literatury warto zauważyć, że badanie to jest pierwszym metagenomicznym badaniem mikrobiomu skóry w świerzbiące guzkowej. Zatem praca ta nosi cechy innowacyjności i zachęca do dalszych badań, których efekt mógłby pozwolić na opracowanie nowych metod terapii.

Na podstawie uzyskanych wyników badań Doktorantka przedstawiła następujące wnioski. Stwierdziła, że mikrobiom chorych na trądzik różowaty różni się od mikrobiomu osób

zdrowych. Przyznała, że niezbędne są dalsze badania, aby wyciągnąć wiarygodne wnioski dotyczące składu mikrobiomu w trądziku różowatym. Wykazała, że *Staphylococcus aureus* stanowi częsty składnik mikroflory bakteryjnej skóry chorych na AZS, a jego obecność związana jest z nasileniem choroby. Dowiodła, że kąpiele w rozcieńczonym podchlorynie sodu mogą stanowić opcję terapeutyczną wspierającą leczenie atopowego zapalenia skóry. Cechuje je dobrą tolerancją i bezpieczeństwem. Wydaje się, że nie powodują one istotnej redukcji liczby kolonii *Staphylococcus aureus* na skórze. Opisała skład mikrobiomu skóry w świerzbicze guzkowej wykazując jego zdominowanie przez bakterie z rodzaju *Staphylococcus* i istotne różnice jego zawartości w porównaniu do mikrobiomu osób zdrowych.

Dysertacja doktorska lek. Klaudii Tutki stanowi źródło rzetelnej i aktualnej wiedzy na temat mikrobiomu w wybranych dermatozach zapalnych. Prezentuje cykl spójnych prac, dojrzałą dyskusję i logiczne wnioskowanie. Aktualna i modna hipoteza badawcza pozwoliła na uzyskanie wyników, które otwierają przestrzeń do dalszych badań i mogą zbliżyć nas do opracowania nowych metod terapii z zastosowaniem bakterii saprofitycznych.

Biorąc pod uwagę, że Doktorantka zaproponowała interesującą hipotezę badawczą, zaplanowała oraz przeprowadziła oryginalne badanie, z wykorzystaniem odpowiedniej metodyki i odpowiednio dobranych grup badawczych, przeprowadziła prawidłową analizę wyników, dojrzałą dyskusję, świadczącą o znajomości zagadnienia oraz zważywszy na możliwy aspekt praktycznego wykorzystania uzyskanych wyników wraz z potencjałem na dalszy rozwój badań w tym kierunku uważam, że Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.

187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2022 r. póź. 574 ze zm.) i wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego o dopuszczenie lek. med. Klaudii Tutki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr. hab. n. med. Magdalena Trzeciak