



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

Olsztyn, 5.07.2023

Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych

Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej,

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski

Recenzja pracy doktorskiej lek. Anny Katarzyny Niezgody

na podstawie rozprawy pt.

„Ocena stopnia repigmentacji plam bielaczych po miejscowym zastosowaniu 1% soli sodowej kwasu simwastatyny i 1% soli wapniowej atorwastatyny u pacjentów z aktywną postacią bielactwa nabytego”

Promotor: Prof. dr hab. n. med. **Rafał Czajkowski**

W przedstawionej mi do recenzji rozprawie doktorskiej lek. Anny Katarzyny Niezgody pt. *„Ocena stopnia repigmentacji plam bielaczych po miejscowym zastosowaniu 1% soli sodowej kwasu simwastatyny i 1% soli wapniowej atorwastatyny u pacjentów z aktywną postacią bielactwa nabytego”* postawiono za główny cel określenie stopnia repigmentacji i hamowanie progresji plam bielaczych po miejscowym zastosowaniu inhibitorów HMG-CoA (inhibitorów reduktazy 3-hydroksy – 3 – metyloglutarylo – koenzymu A), czyli statyn.

Temat podjęty przez Doktorantkę jest istotny i bardzo ważny, ponieważ w leczeniu dermatologicznym brakuje skutecznych preparatów leczenia bielactwa. Pomysł zastosowania do leczenia statyn uważam za bardzo trafny i nowatorski. Ich plejotropowe działanie, nie tylko kontrolujące syntezę cholesterolu, ale działanie antyoksydacyjne, immunomodulacyjne (hamowanie proliferacji autoreaktywnych limfocytów T, zmiany profilu wydzielanych cytokin przez Th, hamowanie ekspresji cząsteczek adhezyjnych, hamowanie migracji



leukocytów, wzmacnianie aktywności Treg, a zmniejszenie Th17) prowadzi do zahamowania stanu zapalnego i uzyskania stanu immunotolerancji. Obserwacje repigmentacji na modelach zwierzęcych i u ludzi po doustnym zastosowaniu statyn w maksymalnej dawce daje nadzieję wykreowania nowej metody leczenia bielactwa. Jednakże objawy uboczne tych leków podawanych ogólnoustrojowo (rabdomioliza, myopatie) ograniczają ich zastosowanie. Dlatego temat podjęty przez Doktorantkę, polegający na stosowaniu miejscowym tych preparatów, uważam za bardzo trafny i nowatorski.

Projekt badawczy uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, przy *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy (nr zgody KB 597/2016).

Rozprawa ma klasyczny podział na rozdziały – wstęp, cele, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, spis piśmiennictwa, załączniki (zgoda Komisji Bioetycznej, wykaz stosowanych skrótów, spis tabel i rycin), zgodnie z wymogami formalnymi zawartymi w Ustawie o Stopniach i Tytułach Naukowych. Praca zawiera 139 stron tekstu, 27 tabel i 23 ryciny. W pracy znajduje się odniesienie do 193 pozycji piśmiennictwa krajowego i zagranicznego, z czego 79 zostało opublikowanych w ostatnich 10 latach. Piśmiennictwo cytowane jest poprawnie.

Wstęp zawiera dokładne omówienie patogenezы bielactwa z przedstawieniem jego wpływu na jakość życia pacjentów i opis dostępnych metod leczenia z krytyczną ich oceną. Ponadto Doktorantka w sposób bardzo dokładny scharakteryzowała grupę statyn, bardzo dobrze podkreślając ich własności przeciwzapalne i immunomodulacyjne, co logicznie tłumaczy ich zastosowanie w swoim badaniu. Reasumując, rozdział ten zawiera istotną wiedzę świadczącą o merytorycznym przygotowaniu Doktorantki i stanowiącą podstawy teoretyczne badań, co zostało przedstawione w rozdziale „Cele”.

W rozdziale „Materiały i metody” w sposób czytelny została scharakteryzowana grupa badania, kryteria włączenia i wyłączenia, metody oceny badanych pacjentów z przedstawieniem schematu badania i wykonywanych procedur, charakterystyka użytych preparatów leczniczych do badania i preparatu placebo. Badanie zostało zaprojektowane jako randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, co wpłynęło na pełną



wiarygodność uzyskanych wyników, ale również świadczy o dużym nakładzie pracy Doktorantki i znajomości metod badawczych. Na podkreślenie zasługuje fakt rejestracji badania na portalu *clinicaltrials.gov*, pod nazwą EVRAAS (*Evaluation of Vitilligous Lesions Repigmentation After the Administration of Atorvastatin Calcium Salt and Simvastatin-acid Sodium Salt in Patients with Active Vitilligo*) NCT 03247400. Protokół badania opublikowano w *Trials* (IF 1.883, MNiSW 100 pkt). Metody badawcze zostały dobrane prawidłowo i umożliwiły realizację postawionych sobie celów.

Rozdział „Wyniki” zawiera opis rezultatów przeprowadzonych badań. Złożony jest z opisu grupy badanych pacjentów oraz wyników uzyskanych w pierwszorzędowym i drugorzędowym punkcie końcowym, zobrazowane rycinami i tabelami z załączonym krótkim komentarzem. Badanie ukończyło 24 pacjentów z aktywną, kończynowo-twarzową, niesegmentarną postacią bielactwa nabytego. Badane leki były aplikowane na wybraną kończynę górną i dolną a placebo (maść tylko z podłożem) na kończyny przeciwstawne przez okres 12 tygodni, dwa razy na dobę. Jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto ocenę stopnia repigmentacji plam bielaczych po zastosowaniu 1% soli sodowej kwasu simwastatyny i 1% soli wapniowej atorwastatyny. Do drugorzędowych punktów końcowych należał odsetek pacjentów, którzy uzyskali redukcję powierzchni bezwzględnej plam bielaczych, skali BSA, VASI, porównanie skuteczności aktywnych preparatów, ocenę korelacji pomiędzy czasem trwania choroby oraz dziennym zużyciem maści a stopniem uzyskanej repigmentacji oraz ocenę częstości występowania działań niepożądanych. Doktorantka stwierdziła, że zastosowanie 1% soli sodowej kwasu simwastatyny i 1% soli wapniowej atorwastatyny nie pozwoliło na uzyskanie wyników lepszych niż zastosowanie preparatu zawierającego same podłoże. Trochę lepiej wypadł preparat zawierający simwastatynę, ale wynik był nieistotny statystycznie.



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

Dyskusja przeprowadzona jest w sposób dojrzały, logiczny. Autorka poddała ocenie wyniki swoich badań z aktualnymi istniejącymi doniesieniami w literaturze zagranicznej, próbując wyjaśnić słabą skuteczność zastosowanych preparatów miejscowych. Doktorantka bardzo swobodnie porusza się w tematyce i prezentuje w sposób bardzo ciekawy dotychczasowe osiągnięcia przeprowadzonych badań z wykorzystaniem statyn innych autorów.

Wnioski przeprowadzonych badań są bardzo interesujące i w pełni odpowiadają na postawione cele pracy.

W związku z powyższym, przedstawiona mi do recenzji praca spełnia warunki osiągnięcia naukowego, o którym mowa w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz.U. 2020 poz. 85 z późn. zm.) art. 187 tejże Ustawy.

Podsumowując, przedstawioną mi rozprawę doktorską oceniam bardzo pozytywnie. Wybranie ciekawego tematu, prawidłowo dobrane metody badawcze oraz analizy statystyczne, dobór literatury, wskazują, że lek. Anna Katarzyna Niezgoda jest osobą umiejącą prowadzić badania naukowe, oraz wyciągać odpowiednie wnioski. W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, wniosek o dopuszczenie lek. Anny Katarzyny Niezgody do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na bardzo dobre przygotowanie projektu badawczego 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