



**Klinika Ortopedii, Artroskopii i Traumatologii Narządu Ruchu
Katedra Nauk Przedklinicznych, Farmakologii i Diagnostyki Medycznej**

Recenzja¹

rozprawy doktorskiej lek. Aleksandry Kucharskiej-Lusiny

pt.

**„Profilowanie molekularnych markerów
ryzyka rozwoju reumatoidalnego zapalenia
stawów”**

Reumatoidalne zapalenie stawów jest przewlekłą chorobą układową o podłożu autoimmunologicznym. Dotyczy tkanki łącznej i przez przewlekły proces zapalny prowadzi do deformacji i trwałych uszkodzeń stawów. Częstość występowania RZS wynosi 0,1 do 0,5 % u osób dorosłych. Szczyt zachorowania przypada na 4 i 5 dekadę życia. Kobiety chorują trzy razy częściej. Klasyfikacja RZS oparta jest o kryteria ACR/EULAR 2010. Etiologia nie jest do końca znana, jednak uważa się, że na rozwój mają wpływ czynniki genetyczne i środowiskowe. Nowoczesne metody diagnostyki i leczenia, w tym leczenie biologiczne i immunosupresyjne, spowalniają przebieg choroby. Problem pozostaje jednak diagnostyka i leczenie.

Reumatoidalne zapalenie stawów ma ogromne znaczenie społeczne i socjoekonomiczne. Stanowi również istotny problem diagnostyczno-leczniczy.

Powoduje różnego stopnia wykluczenie społeczne, ograniczając aktywność życia codziennego. Wpływa na pogorszenie ogólnego stanu zdrowia, w tym rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego.

Biorąc pod uwagę znaczenie społeczne, zmianę jakości życia chorych dotkniętych RZS, zmianę kondycji psycho-fizycznej i stale utrzymujące się trudności diagnostyczno-lecznicze, należy z uznaniem przyjąć podjęcie przez lek. Aleksandrę Kucharską-Lusinę badań w tym zakresie.

Oceniana rozprawa doktorska, powstała pod patronatem naukowym wybitnego specjalisty w tej dziedzinie, doświadczonego badacza i klinicysty Profesora dr hab. n.med. Ireneusza Majsterka.

Przesłaną do recenzji rozprawę doktorską lek. Aleksandry Kucharskiej-Lusiny pt. „Profilowanie molekularnych markerów ryzyka rozwoju reumatoidalnego zapalenia

¹ Recenzja została sporządzona na podstawie dostarczonej dokumentacji w związku z postępowaniem Rady Naukowej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, w sprawie nadania stopnia naukowego doktora lek. Aleksandrze Kucharskiej-Lusiny w oparciu o kryteria określone w Ustawie Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018r. (Dz.U. 2024 poz. 1571 z późn. zm.).

stawów” stanowi cykl połączonych tematycznie trzech artykułów (dwa artykuły opublikowane i jeden oczekujący na publikację). Doktorantka jest w nich pierwszym autorem i dokonuje przeglądu czynników epigenetycznych i środowiskowych związanych z rozwojem ryzyka RZS oraz ocenia molekularne czynniki ryzyka rozwoju RZS na podstawie przeprowadzonych badań.

W skład cyklu publikacji wchodzi:

1. Aleksandra Kucharska-Lusina, Maciej Skrzypek, Aleksandra Binda and Ireneusz Majsterek
Gene Expression Profiling to Unfolded Proteins Response as a Risk Modulator of Patients with Rheumatoid Arthritis
International Journal of Molecular Sciences 2024, 25, 4854.
(IF 4,9, MNiSW=140)
2. Aleksandra Kucharska-Lusina
Individual and molecular risk factors for the development of rheumatoid arthritis.
Wiadomości Lekarskie 2024;77(10):2013-2025
(MNiSW=20)
3. Aleksandra Kucharska-Lusina
ER-dependent apoptotic response to cellular stress in patients with rheumatoid arthritis
International Journal of Molecular Sciences 2025, 26, 2489
(IF 4,9 MNiSW = 140)

Podkreślenia wymaga również fakt, że mimo młodego wieku Doktorantki całkowity dorobek naukowy jest imponujący.

Impact Factor Doktorantki za całociowy dorobek naukowy: 29,6

Punktacja MNiSW Doktorantki za całociowy dorobek naukowy: 910

W przedstawionej do recenzji pracy streszczenie w języku polskim znajduje się na stronach 97-99, streszczenie w języku angielskim na stronach 100-102, lista publikacji na stronie 11. Na stronach 48-89 załączone są publikacje, które wchodzi w skład cyklu prac. Stronę 90. stanowią wnioski.

Celem pracy doktorskiej była:

ocena poziomu ekspresji genów PERK, eIF2 α , Bcl-2, BAX, Bcl-2, PUMA (BBB3), TP53 oraz poziomu uszkodzeń DNA i apoptozy u pacjentów z rozpoznany RZS. Badanie miało na celu ustalenie, potencjalnych markerów molekularnych dla skutecznej diagnostyki i/lub nowych celów terapeutycznych RZS.

Badania przeprowadzone w ramach recenzowanej pracy doktorskiej to badania interdyscyplinarne, traktujące omawiany problem kompleksowo. Realizacja badań przebiegała w etapach i wymagała istotnego wkładu pracy w ich przygotowanie.

W przedstawionych badaniach dokonano analizy ekspresji genów PERK, eIF2, BCL-2, ATF4, BAX, BBC3 (PUMA) i TP53 związanych z odpowiedzią na błędnie sfałdowane białka (ang. Unfolded Protein Response, UPR) oraz zależnej od retikulum endoplazmatycznego (ang. Endoplasmic Reticulum, ER) odpowiedzi apoptotycznej na indukowany stres w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej (ang. Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMCs,) pozyskiwanych od pacjentów z RZS, w porównaniu z osobami zdrowymi. Podstawą badań było założenie, że komórki pacjentów reagują na stres ER poprzez aktywację odpowiedzi na niesfałdowane białka – UPR, która może stanowić uzasadnienie dla poszukiwań molekularnych mechanizmów ryzyka rozwoju RZS.

Zgodnie z uzyskanymi przez Doktorantkę wynikami ryzyko wystąpienia RZS może być zwiększone przez czynniki ryzyka związane z odpowiedzią na błędnie sfałdowane białka – UPR, które mogą upośledzać adaptację do przewlekłego stresu ER. Białka UPR wpływają ponadto na choroby takie jak, cukrzyca, stłuszczenie wątroby, choroba zapalna jelit, choroby neurodegeneracyjne, nowotwory i inne. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki pokazują, że profilowanie poziomu ekspresji genów szlaku UPR, może posiadać zastosowanie w kierunku efektywnej diagnostyki ryzyka występowania RZS. Doktorantka wykazała również, że komórki PBMCs pacjentów z RZS wykazują wyższą wrażliwość na indukcję apoptozy, co może znacząco wpływać na przebieg RZS, prowadząc do przewlekłego stanu zapalnego. Jednocześnie, Doktorantka potwierdziła wzrost poziomu uszkodzeń DNA związany z indukcją apoptozy w komórkach pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Doktorantka potwierdziła także podwyższoną ekspresję genów apoptotycznych z rodziny Bcl-2 związanych ze szlakiem odpowiedzi UPR. Podkreśliła, że szczególnie rola indukcji apoptozy w RZS wymaga dalszych badań, ale uzyskane wyniki sugerują, że zjawisko to może być powiązane z zależną od ER odpowiedzią na stres komórkowy. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki potwierdzają wysoki potencjał diagnostyczny markerów stresu ER zależnych od szlaku sygnałowego odpowiedzi na błędnie sfałdowane białka – UPR. Lek. Aleksandra Kucharska-Lusina podkreśliła, że najważniejsze dla praktyki klinicznej jest to, że stwarza to możliwości projektowania molekularnych strategii terapeutycznych, z wykorzystaniem niskocząsteczkowych celowanych leków szlaku UPR, co może przyczynić się istotnie do opracowania nowych, innowacyjnych metod leczenia RZS.

Wnioski:

RZS jest jedną z najczęstszych chorób autoimmunologicznych. Ze względu na różnorodność objawów, diagnoza pacjenta jest znacznie opóźniona, co wpływa na wyniki leczenia. Dlatego tak ważne są badania mające na celu identyfikację potencjalnych markerów diagnostycznych dla pacjentów z RZS.

Badanie wykazało, że:

- szlak UPR może wpływać na apoptozę i rozwój RZS.
- czynniki molekularne UPR mogą być potencjalnymi markerami diagnostycznymi lub celami terapeutycznymi w stresie komórkowym związanym z ER u pacjentów z RZS.

- powyższe prowadzi nie tylko do skrócenia procesu diagnostycznego, ale także do odkrycia potencjalnych celów terapeutycznych dla spersonalizowanych terapii, dzięki zależnym od UPR inhibitorom molekularnym,
- badanie potwierdziło konieczność prowadzenia dalszych badań na poziomie molekularnym u pacjentów z RZS celem wprowadzenia spersonalizowanych terapii i innowacyjnych strategii leczenia RZS.

Za oryginalne osiągnięcia Doktorantki uważam:

1. Dogłębną analizę szlaku UPR i jego wpływu na apoptozę i rozwój RZS
2. Określenie roli UPR jako markerów diagnostycznych i celów terapeutycznych w stresie komórkowym związanym z ER u pacjentów z RZS
3. Analizę czynników pozwalających na skrócenie procesu diagnostycznego RZS i określenie celów terapeutycznych dla spersonalizowanych terapii, dzięki zależnym od UPR inhibitorom molekularnym.

Opiniowana praca jest próbą wnikięcia w złożone, trudne i wieloaspektowe problemy związane z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Przeprowadzenie tych badań wymagało wcześniejszego doświadczenia przedklinicznego, klinicznego i dużego nakładu pracy. Na szczególne uznanie zasługuje sposób przygotowania teoretycznego i odniesienie wyników badań do wyników uzyskanych przez innych autorów oraz przeprowadzenie dogłębnej analizy statystycznej uzyskanych wyników.

Na zakończenie recenzji pozwalam sobie na zadanie pytania nasuwającego się podczas studiowania pracy:

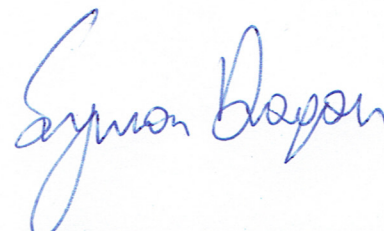
1. Czy na podstawie uzyskanych wyników i własnych doświadczeń Doktorantka może zaproponować dalsze etapy działań naukowych, które mogłyby prowadzić do aplikacji klinicznej i wprowadzenia schematów diagnostyczno-terapeutycznych w codziennej praktyce lekarza klinicysty?

W mojej ocenie, poruszany przez Doktorantkę, problem jest niezwykle istotny klinicznie, ze względu na wagę społeczną problemu reumatoidalnego zapalenia stawów. Ilość pacjentów, których dotyka to schorzenie oraz dotkliwe konsekwencje jakie ze sobą niesie ta choroba wymagają dalszych badań i prób udoskonalania metod diagnostycznych i terapeutycznych.

Reasumując swoją recenzję stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Aleksandry Kucharskiej-Lusiny pt. „Profilowanie molekularnych markerów ryzyka rozwoju reumatoidalnego zapalenia stawów” jest bardzo wartościowa, przedstawia bardzo duże walory poznawcze i praktyczne oraz spełnia kryteria określone w ustawie art. 187 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018r. (Dz.U. 2020 poz. 85 z późn. zm.).

W tym przekonaniu przedstawiam Radzie Naukowej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi wniosek o przyjęcie pracy i dopuszczenie rozprawy doktorskiej lek. Aleksandry Kucharskiej-Lusiny do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Mając na uwadze wagę poruszanego problemu i nieczęste tak szerokie spojrzenie na przedmiotowy problem, stawiam również wniosek o wyróżnienie ocenianej pracy doktorskiej.

Wrocław, 10 kwietnia 2025 roku



dr hab. n. med. Szymon Dragan, prof. PWr
specjalista ortopedii i traumatologii
narządu ruchu
2346402