

**Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Michała Olejarza "Ocena częstości występowania oraz znaczenia klinicznego podwyższonego stężenia przeciwciał IgG4 u pacjentów z chorobą Gravesa i Basedowa".**

Choroba Graves-Basedowa (G-B) jest najczęstszą przyczyną nadczynności tarczycy na obszarach o dostatecznej podaży jodu. Jest to choroba autoimmunizacyjna, w której głównym autoantygenem jest receptor TSH. Przeciwciała przeciwko receptorowi TSH - TRAb (TSH receptor antibodies) są podstawą rozpoznania immunologicznego choroby G-B. Pewne znaczenie mają dwa kolejne autoantygeny: tyreoperoksydaza tarczycowa i tyreoglobulina. Obecność bardzo wysokich stężeń przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie może świadczyć o współistnieniu choroby Hashimoto. Oprócz czynników immunologicznych bardzo istotne znaczenie mają czynniki genetyczne i środowiskowe. Predyspozycja genetyczna zależy od wielu loci genowych: allele genów głównego układu zgodności tkankowej (human leukocyte antigen -HLA, głównie klasy drugiej HLA-DR3; allele genu kodującego antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4) i allele genu PTPN22 kodującego fosfatazę tyrozynową limfocytów. U osób predysponowanych genetycznie dochodzi do narządowo-specyficznego defektu supresorowych limfocytów T, co upośledza nadzór nad limfocytami pomocniczymi skierowanymi przeciwko antygenom tarczycowym, głównie receptorowi TSH, i w konsekwencji dochodzi do produkcji przeciwciał przeciwko antygenom tarczycowym. Szereg czynników środowiskowych, w tym stres, zakażenia, nadmierna podaż jodu, urazy i palenie papierosów, nasila nie tylko defekt supresorowych limfocytów T, ale także prowadzi do odsłonięcia na powierzchni tyreocytów

antygenów HLA klasy II, co pogłębia proces autoimmunizacji przeciwarczycowej. Klinicznie choroba G-B charakteryzuje się występowaniem czterech objawów osiowych: wole i orbitopatia obrzękowo-naciekowa (najczęstsze objawy) oraz obrzęk przedgoleniowy i akropatia tarczycowa ( w kilku procentach przypadków). Przebieg kliniczny choroby G-B, w tym uzyskanie trwałej remisji nadczynności tarczycy przy zastosowaniu tyreostatyków oraz obecność i stopień nasilenia orbitopatii tarczycowej w dużym stopniu zależą od wyjściowych parametrów zarówno klinicznych (wielkość wola, nasilenie tyreotoksykozy) jak i biochemicznych (stężenie przeciwciał TRAB oraz stosunek FT4/FT3). Pomimo posiadanej wiedzy na temat choroby G-B, to zarówno trwałość uzyskanej remisji tyreotoksykozy jak i przebieg orbitopatii tarczycowej nie są do końca przewidywalne. Poszukiwane są nadal biomarkery pozwalające ocenić w danym przypadku choroby G-B konieczność leczenia radykalnego oraz przewidzieć przebieg i nasilenie orbitopatii tarczycowej. Biorąc pod uwagę powyższe fakty należy uznać, że temat podjęty przez doktoranta jest bardzo ciekawy zarówno pod względem naukowym jak i klinicznym.

Praca liczy 88 stron, zawiera spis treści w którym znajdują się poszczególne elementy pracy doktorskiej: słowa kluczowe, podziękowania, finansowanie, wykaz skrótów, wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, aktywność naukowa i dorobek naukowy, przedmiot badań i komentarz, piśmiennictwo, streszczenie w języku polskim i angielskim, kopie artykułów stanowiących cykl publikacji (artykuł nr 1, nr 2 i nr 3), pisemne oświadczenia współautorów i orzeczenie Komisji Bioetycznej.

Doktorant składa podziękowania promotorowi pani profesor Ewelinie Szczepanek-Parulskiej, Kierownikowi Katedry i Kliniki

Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych UM w Poznaniu panu profesorowi Markowi Ruchale, podziękowania dla współbadaczy i współpracowników oraz podziękowania dla swoich bliskich.

Praca była finansowana z grantu badawczego, którego głównym badaczem był lekarz Michał Olejarz, oraz ze środków statutowych Kliniki.

Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską pt. "Ocena częstości występowania oraz znaczenia klinicznego podwyższonego stężenia przeciwciał IgG4 u pacjentów z chorobą Gravesa i Basedowa":

1. Olejarz M, Szczepanek-Parulska E, Dadej D, Sawicka-Gutaj N, Domin R, Ruchała M. IgG4 as a marker in Graves' orbitopathy. *Mediators Inflamm.* 2021;2021:5590471(IF 4,529; MEiN 100 pkt.)
2. Olejarz M, Szczepanek-Parulska E, Ostałowska-Klockiewicz A, Antosik P, Sawicka-Gutaj N, Helak-Łapaj C, Stopa M, Ruchała M. High IgG4 serum concentration is associated with active Graves orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1083321 (IF 3.9; MEiN 100 pkt.)
3. Olejarz M, Szczepanek-Parulska E, Krygier A, Wrotkowska E, Sawicka-Gutaj N, Ruchała M. Clinical significance of IgG4 serum concentration in Graves' disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2024 Jan 1;72(1). (IF 2.9; MEiN 140 pkt.)

Sumaryczny IF publikacji stanowiących rozprawę doktorską wynosi 11,329. Suma punktów ministerialnych wynosi 340.

Doktorant zamieścił także w rozdziale aktywność naukowa i dorobek naukowy, krótką notkę biograficzną, z której wynika, że już w latach studenckich wykazywał aktywność naukową w kilku

studenckich kołach naukowych oraz odbywał praktyki w ośrodkach krajowych i zagranicznych. Od 2020 roku lekarz Michał Olejarz jest rezydentem i doktorantem w Katedrze i Klinice Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych UM w Poznaniu. Lekarz Michał Olejarz jest współautorem 12 prac pełnotekstowych o łącznej wartości IF 38,159 oraz MEiN 1340 pkt.

W rozdziale przedmiot badań i komentarz doktorant zamieścił krótki wstęp oraz cele pracy. Wstęp nawiązuje do dalszych części pracy doktorskiej zawartych w trzech publikacjach. Doktorant wskazuje na główne aspekty kliniczne rozpoznania, leczenia i rokowania w chorobie G-B. Wskazuje, że obecnie TRAB jest głównym biomarkerem aktywności zarówno samej choroby G-B jak i orbitopatii tarczycowej (Graves' orbitopathy, GO), ale trwają poszukiwania innych biomarkerów, do których zalicza się immunoglobulina G w podklasie 4 (IgG4). Schorzenia związane z IgG4, określane jako choroby IgG4-zależne mogą dotyczyć praktycznie każdego narządu, w tym tarczycy, trzustki, dróg żółciowych, czy przestrzeni zaotrzewnowej. W odniesieniu do tarczycy mówi się o IgG4-zależnych chorobach tarczycy, do których zalicza się nie tylko wole Riedla (jest to klasyczny przykład choroby IgG4-zależnej) ale również IgG4-zależne zapalenie tarczycy typu Hashimoto, włóknisty wariant choroby Hashimoto oraz chorobę G-B z podwyższonym stężeniem przeciwciał IgG4 (wariant choroby G-B przebiegający z podwyższonym stężeniem IgG4 w surowicy). Reasumując wstęp napisany jest dobrze.

Cele pracy:

Cel główny: scharakteryzowanie wariantu choroby Gravesa i Basedowa z podwyższonym stężeniem przeciwciał IgG4.

Cele szczegółowe:

1. Podsumowanie dotychczasowej wiedzy na temat tego wariantu GD poprzez przeprowadzenie szczegółowej analizy literatury.
2. Ocena częstości występowania GD z podwyższonym stężeniem IgG4 w populacji polskiej.
3. Ocena różnic w profilu klinicznym GD z podwyższonym stężeniem przeciwciał IgG4 oraz GD ze stężeniem IgG4 w normie.
4. Ocena różnic w zakresie objawów okulistycznych u pacjentów z orbitopatią w przebiegu GD z podwyższonym stężeniem przeciwciał IgG4 oraz orbitopatią w przebiegu GD ze stężeniem IgG4 w normie.
5. Analiza przydatności oznaczania IgG4 we krwi obwodowej jako biomarkera w orbitopatii w przebiegu GD.

Cele pracy zostały szczegółowo i prawidłowo przedstawione.

Wyniki badań przedstawione są w 3 opublikowanych pracach, są dobrze scharakteryzowane i zilustrowane.

Pierwsza praca jest artykułem przeglądowym, stanowi wprowadzenie w tematykę pracy doktorskiej, przedstawia szczególne właściwości przeciwciał IgG4, ich rolę w patogenezie choroby IgG4-zależnej, możliwy udział w patogenezie orbitopatii u pacjentów z GD oraz podsumowuje dotychczas opublikowane badania z lat 2014-2021. W podsumowaniu doktorant pisze, że cechami choroby G-B z podwyższonym stężeniem IgG4 są niższa echogeniczność tarczycy w badaniu usg, wyższa liczba eozynofili we krwi obwodowej, częstsze występowanie orbitopatii tarczycowej oraz lepsza odpowiedź na leki przeciw-tarczycowe z tendencją do występowania hipotyreozy. Pacjenci z orbitopatią w przebiegu GD z podwyższonym stężeniem IgG4 są młodsi w



momencie diagnozy orbitopatii oraz mają wyższą punktację w klasyfikacji CAS określającą nasilenie orbitopatii.

Druga publikacją jest pracą oryginalną, w której doktorant wraz z współbadaczami ocenia różnice pomiędzy pacjentami z orbitopatią w przebiegu choroby GD i wysokimi stężeniami IgG4 w surowicy krwi oraz pacjentami z orbitopatią w przebiegu choroby GD i stężeniami IgG4 w normie. W posumowaniu doktorant pisze, że pacjenci z aktywną postacią orbitopatii tarczycowej w przebiegu choroby GD, potwierdzoną w MRI oczodołów, mają wyższe stężenia IgG4 w surowicy krwi niż pacjenci z nieaktywną postacią choroby. Pacjenci z podwyższonym stężeniem IgG4 częściej mają aktywną postać orbitopatii, retrakcję powieki dolnej, niższą częstość występowania jaskry, wyższą liczbę eozynofili we krwi oraz niższe stężenie bilirubiny we krwi w porównaniu z pacjentami ze stężeniem IgG4 w surowicy krwi w normie. Doktorant podkreśla, że ocena stężenia IgG4 w surowicy krwi może być użytecznym, pomocniczym testem diagnostycznym w ocenie aktywności orbitopatii w przebiegu choroby G-B, szczególnie jako test potwierdzenia z uwagi na wysoką dodatnią wartość predykcyjną.

Trzecia publikacja jest również pracą oryginalną, w której porównywano wyselekcjonowanych pacjentów z chorobą G-B (pacjenci, którzy nie byli jeszcze poddani leczeniu operacyjnemu lub leczeniu radiojodem) z podwyższonym stężeniem IgG4 oraz stężeniem IgG4 w normie pod względem czynności hormonalnej tarczycy, parametrów ultrasonograficznych oraz wielu innych parametrów klinicznych. W podsumowaniu doktorant pisze, że wariant choroby G-B z wysokim stężeniem IgG4 w surowicy krwi jest związany z częstszym występowaniem orbitopatii, a stężenia IgG4 są wyższe u pacjentów z orbitopatią w przebiegu choroby G-B

niż u zdrowych ochotników. Ocena stężenia IgG4 w surowicy krwi może być pomocniczym testem diagnostycznym u pacjentów z podejrzeniem orbitopatii tarczycowej, przede wszystkim jako test wykluczenia. Nie ma istotnej zależności pomiędzy stężeniami IgG4 w surowicy krwi a stężeniami hormonów tarczycy i przeciwciał przeciwtarczycowych oraz obrazem ultrasonograficznym gruczołu tarczowego.

Reasumując wyniki swoich badań doktorant przedstawił wyczerpująco, w prawidłowy sposób.

Na podstawie cyklu 3 prac stanowiących pracę doktorską lekarz Michał Olejarz przedstawił sześć wniosków, które są podsumowaniem przeprowadzonych badań w opublikowanych pracach:

1. Opracowany przegląd literaturowy określił średnią częstość występowania na świecie wariantu choroby Graves-Basedowa z podwyższonym stężeniem IgG4 na 10,3% ( w tym u 5.4% u pacjentów bez orbitopatii oraz 17.6% u pacjentów z orbitopatią). Dane literaturowe dostępne na rok 2021 mówiły przede wszystkim o występowaniu u pacjentów z podwyższonym stężeniem IgG4 niższej echogeniczności tarczycy w badaniu ultrasonograficznym, wyższej liczbie eozynofili w krwi obwodowej, lepszej odpowiedzi na leki przeciwtarczycowe oraz tendencji do bardziej nasilonych objawów orbitopatii.
2. W populacji polskiej podwyższone stężenie przeciwciał IgG4 (>135mg/dl) występuje u około 10% pacjentów z chorobą Graves-Basedowa, a obserwuje się je częściej u pacjentów z orbitopatią w przebiegu choroby Graves-Basedowa (25,0-33,33%).
3. Choroba Graves-Basedowa z podwyższonym stężeniem przeciwciał IgG4 wydaje się być przede wszystkim związana z



orbitopatią tarczycową. Cechy charakterystyczne tego wariantu choroby to aktywna postać orbitopatii (wg kryteriów MRI), częstsza retrakcja powieki dolnej oraz rzadsze występowanie jaskry.

4. Stężenia IgG4 nie są zależne od poziomu IgG całkowitego, nie wykazują jednoznacznych korelacji ze stężeniami przeciwciał przeciwtarczycowych, TSH ani hormonów tarczycy.

5. Nasze badania potwierdziły występowanie zwiększonej liczby eozynofili w jednostce objętości krwi obwodowej u pacjentów z podwyższonym stężeniem IgG4. Nasze obserwacje dotyczące niższego stężenia bilirubiny u tych pacjentów wymagają weryfikacji w kolejnych badaniach.

6. Badanie stężenia IgG4 może być przydatnym dodatkowym markerem w diagnostyce orbitopatii tarczycowej. Może być ono pomocne przy ocenie występowania orbitopatii tarczycowej, szczególnie w formie umiarkowanej lub ciężkiej – jako test wykluczenia, ze względu na wysoką czułość i ujemną wartość predykcyjną. Ponadto, u pacjentów z już rozpoznaną orbitopatią, może służyć jako pomocniczy test potwierdzenia jej aktywności, ze względu na wysoką dodatnią wartość predykcyjną.

Piśmiennictwo prawidłowo cytowane w każdej z trzech prac cyklu.

Streszczenie zarówno w języku polskim jak i angielskim napisane jest w zwięzły i prawidłowy sposób.

W kolejnej części pracy doktorant umieścił kopie artykułów będących podstawą ocenianej pracy doktorskiej.

W kolejnej części pracy doktorant umieścił oświadczenia swojego udziału i innych współautorów w przeprowadzonych badaniach, wskazując na znaczny udział własny w opublikowanych pracach.



W ostatniej części pracy doktorant zamieścił zgodę Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badań będących przedmiotem jego pracy doktorskiej.

Podsumowanie: przedstawiona mi do recenzji rozprawa spełnia wszelkie wymogi rozprawy na stopień doktora nauk medycznych w oparciu o art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, przeto wnoszę do Kapituły Kolegium Nauk Medycznych UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie lekarza Michała Olejarza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wnioskuję równocześnie o wyróżnienie pracy z uwagi na istotne aspekty kliniczne z elementami nowatorskimi opublikowanych prac w czasopismach z IF. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że prace doktoranta wskazują na możliwość wykorzystania oznaczeń IgG4 w surowicy jako istotnego biomarkera rozwoju orbitopatii tarczycowej u chorych z chorobą Graves-Basedowa.

Prof. dr hab. med. Anieli Syrenicz  
specjalista chorób wewnętrznych,  
medycyny nuklearnej,  
diabetolog, endokrynolog  
1738130

Szarecki 14.04.2025r.

