

Katedra i Zakład Fizjologii
Wydział Nauk Medycznych
w Zabrzu
Śląski Uniwersytet
Medyczny
w Katowicach

41-818 Zabrze
ul. Jordana 19
www.sum.edu.pl

KIEROWNIK
prof. dr hab. n. med. Jerzy Jochem
tel.: (+48 32) 272 23 62

SEKRETARIAT
tel.: (+48 32) 272 23 62
licjonek@sum.edu.pl



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

RECENZJA

rozprawy doktorskiej na stopień doktora w dziedzinie nauk
medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne
lek. Magdaleny Chmieleńskiej, pt. *„Znaczenie kliniczne polimorfizmu
haptoglobiny u pacjentów ze spondyloartropatią”*,
przygotowanej pod kierunkiem
Prof. dr hab. Dariusza Szukiewicza
z Zakładu Biofizyki, Fizjologii i Patofizjologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.
Badanie przeprowadzono w Narodowym Instytucie Geriatrii,
Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska Lek. Magdaleny Chmieleńskiej jest pracą interesującą pod względem poznawczym i co ważne – posiada duże walory praktyczne. Opisuje znaczenie kliniczne polimorfizmu haptoglobiny u pacjentów ze spondyloartropatią. Rozprawa powstała pod kierunkiem Pana Prof. dr hab. Dariusza Szukiewicza.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska dotyczy spondyloartropatii – grupy chorób reumatycznych o patogenezie i objawach klinicznych, gdzie dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i stawów obwodowych. Spondyloartropatie są zaliczane do chorób zapalnych o podłożu immunologicznym. Częstość występowania spondyloartropatii wynosi 0.3-1.9%, co czyni ją jedną z najczęściej występujących chorób reumatycznych.

Przedstawiona rozprawa doktorska omawia spójny materiał, który obejmuje wyniki badań opublikowanych w dwóch publikacjach oryginalnych i jednej publikacji poglądowej, mających na celu ocenić kliniczne znaczenie polimorfizmu haptoglobiny u pacjentów ze spondyloartropatią. Praca poglądowa opisuje rozkład fenotypów haptoglobiny

w spondyloloartropatiach oraz analizuje szlaki zapalne związane z udziałem haptoglobiny i zonuliny oraz ścieżki terapeutyczne wykorzystujące inhibitor zonuliny.

Dodatkowo badanie miało na celu odpowiedzieć na pytanie czy haptoglobina i zonulina należą do czynników prognostycznych w odpowiedzi na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi oraz leczenie biologiczne u pacjentów ze spondyloartropatią.

Praca doktorska stanowiąca cykl publikacji, posiada łączny Impact Factor 12,964 oraz łączną punktację MNiSW: 280 punktów.

Ponadto rozprawa ma charakter innowacyjny w zakresie zastosowania nowych potencjalnych metod leczenia u pacjentów ze spondyloartropatią.

Należy podkreślić, że jakość opublikowanych prac została doceniana przez Wydawnictwa, a proces publikacji obejmował lata 2021-2024. Artykuły zostały opublikowane w czasopismach o wysokiej cytowalności wśród czytelników zainteresowanych w medycznej dziedzinie naukowej.

Rozprawa doktorska lek. Magdaleny Chmieleńskiej została przygotowana w oparciu o wyniki własne przedstawione w artykułach:

1. Chmieleńska, M., Olesińska, M., Romanowska-Próchnicka, K., & Szukiewicz, D.(2021). Haptoglobin and Its Related Protein, Zonulin-What Is Their Role in Spondyloarthropathy? *Journal of clinical medicine*, 10(5), 1131. <https://doi.org/10.3390/jcm10051131>
2. Chmieleńska, M., Olesińska, M., Felis-Giemza, A., Paradowska-Gorycka, A., Palej, K., Rejmer-Szcześniak, J., & Szukiewicz, D. (2024). Predictors of treatment failure of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with axial spondyloarthritis with focus on haptoglobin, haptoglobin polymorphism and zonulin. *Rheumatology international*, 44(3), 483–495. <https://doi.org/10.1007/s00296-023-05484-23>.
3. Chmieleńska, M., Felis-Giemza, A., Olesińska, M., Paradowska-Gorycka, A., & Szukiewicz, D. (2024). The failure of biological treatment in axial spondyloarthritis is linked to the factors related to increased intestinal permeability and dysbiosis: prospective observational cohort study. *Rheumatology international*, 10.1007/s00296-024-05614-4. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00296-024-05614-4>



Na przeprowadzenie badań uzyskano stosowną zgodę Komisji Bioetycznej przy Narodowym Instytucie Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie (zgoda numer KBT-5/1/2020).

Rozprawa doktorska lek. Magdaleny Chmieleńskiej liczy 76 stron i 43 pozycje piśmiennictwa. Przedstawiony układ dysertacji składa się z następujących rozdziałów: *Wykaz stosownych skrótów, Słowa kluczowe, Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, Streszczenie w języku polskim, Streszczenie w języku angielskim, Wstęp uzasadniający połączenie wskazanych publikacji w jeden cykl, jak i komentujący osiągnięcia naukowe kandydata na tle dotychczasowego stanu wiedzy, Założenia i cel pracy, Przedstawienie cyklu publikacji – Kopie publikacji, Podsumowanie i wnioski, Piśmiennictwo, Załączniki: Zgoda Komisji Bioetycznej, Oświadczenia autorów publikacji.*

Wykonany przez doktorantkę bardzo ciekawy przegląd literatury obejmował lata 1996-2024. Piśmiennictwo zostało dobrane prawidłowo i uwzględnia istotne publikacje dotyczące poruszanego zagadnienia; zawiera 43 pozycje, z których około 84% opublikowanych zostało w ostatniej dekadzie, co świadczy o aktualności podjętych badań.

Autorka w *Wykazie stosowanych skrótów* zawarła szczegółowo i przejrzysto występujące w pracy skróty. *Słowa kluczowe* zostały trafnie dobrane. Z uwagi na wieloautorski charakter ocenianych publikacji, w załącznikach zawarto oświadczenia autorów publikacji, w których współautorzy potwierdzili kluczowy wkład Doktorantki w powstanie prac.

Wstęp został poprzedzony przejrzystym *Streszczeniem w języku polskim i w języku angielskim.*

W liczącym 6 stron *Wstępie* Autorka, posługując się bardzo dokładnie dobraną do tematu literaturą, opisała epidemiologię, etiologię, przebieg kliniczny i obowiązujące schematy leczenia spondyloartropatii. Autorka nakreśliła rolę szczególnego białka – haptoglobiny, jako potencjalnego biomarkera w wielu chorobach autoimmunologicznych, infekcyjnych i nowotworowych. Wskazała istotne dla polimorfizmu haptoglobiny szlaki immunologiczno-zapalne uczestniczące w patomechanizmie spondyloartropatii. Opisała również wskaźniki złej prognozy leczenia biologicznego związane z osią jelito-stawy. Przedstawienie tematyki pracy jest dobrze przemyślane. Uważam więc, że Doktorantka podejmuje temat bardzo ważny dla chorych, a podjęte przez Doktorantkę poszukiwanie

markerów diagnostycznych, predykcyjnych i prognostycznych, które mogłyby pomóc w wyborze decyzji klinicznych, jest jak najbardziej zasadne i bardzo cenne.

Założenia i cel pracy w sposób jasny nakreślają podstawowe problemy badawcze, z jakimi zamierzyła się Doktorantka.

Hipotezy główne jakie postawiła Doktorantka to:

1. Ustalenie znaczenia nowych czynników w przewidywaniu skuteczności leczenia w spondyloartropatii osiowej, które mogą być powiązane z patogenezą choroby i tym samym przyczynić się do lepszego zrozumienia problemów w osiąganiu remisji.
2. Zbadanie związku poszczególnych fenotypów haptoglobiny z odpowiedzią na standardowe i biologiczne leczenie w najczęściej występującej osiowej postaci spondyloartropatii.

Hipotezy zawarte w dysertacji realizowane były przez dobrze dobrane cele szczegółowe, przedstawione w cyklu trzech prac. Pierwszy artykuł cyklu to praca pogładowa, która przedstawia szlaki immunologiczne i zapalne związane z patogenezą spondyloartropatii, w których polimorfizm haptoglobiny może mieć znaczenie i wpływać na odmienny przebieg choroby. Opisuje jak subkliniczne zapalenie jelit, obserwowane u około 60% pacjentów ze spondyloartropatią, może być związane z dysbiozą i zaburzoną integralnością jelit, na którą ma wpływ zonulina.

W celu weryfikacji postawionych hipotez lek. Magdalena Chmieleńska zrekrutowała, zgodnie z wytycznymi Lokalnej Komisji Bioetycznej, 50 pacjentów z publikacji drugiej i 54 pacjentów z publikacji trzeciej. W obu przypadkach Doktorantka posłużyła się jasno określonymi kryteriami włączenia i wyłączenia, które szczegółowo omówiła w odpowiednich sekcjach Materiały i Metody załączonych publikacji. We krwi pacjentów oznaczono stężenie haptoglobiny, zonuliny i polimorfizm haptoglobiny. Doktorantka wykorzystała w swoich oznaczeniach techniki immunoenzymatyczne i PCR. W odpowiednich rozdziałach załączonych publikacji Doktoranta zaprezentowała charakterystykę kliniczną pacjentów wraz ze stosowanymi metodami leczenia, po której następuje omówienie wyników analiz korelacji danych klinicznych i metod leczenia z opisywanymi wyżej biomarkerami. W analizie wykorzystano adekwatne metody statystyczne.

W rozdziale *Podsumowanie i wnioski* Doktorantka stwierdziła, że polimorfizm haptoglobiny nie jest związany z odpowiedzią na leczenie ani z aktywnością choroby u pacjentów ze spondyloartropatią osiową, co wskazuje na brak jego znaczenia klinicznego w tej chorobie. Za najważniejszy praktyczny wniosek należałoby moim zdaniem uznać, iż

Doktoranta wykazała, że zonulina jest predyktorem odpowiedzi na leczenie w osiowej spondyloartropatii, zarówno w leczeniu standardowym jak i biologicznym, niezależenie od polimorfizmu haptoglobiny, co może stworzyć nowe perspektywy leczenia tej choroby za pomocą np. inhibitora zonuliny.

Autorka krytycznie zauważyła, że niezbędne jest przeprowadzenie dalszych badań klinicznych na większej grupie pacjentów, aby przeanalizować udział tych parametrów w spondyloartropatii.

Po szczegółowym zapoznaniu się z pracą stwierdzam, że:

1. Temat pracy jest aktualny, badanie zostało dobrze zaprojektowane, a analizy zostały szczegółowo przeprowadzone.
2. Wnioski płynące z przeprowadzonych analiz są ważne z klinicznego punktu widzenia.
3. Wyniki badania zostały opublikowane w trzech pracach o wysokim wskaźniku oddziaływania – IF, co potwierdza ich wysoką wartość naukową.

Podsumowując, stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Magdaleny Chmielińskiej, pt. *„Znaczenie kliniczne polimorfizmu haptoglobiny u pacjentów ze spondyloartropatią”* wykonana w Narodowym Instytucie Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie, pod opieką Pana Promotora – Prof. dr hab. Dariusza Szukiewicza z Zakładu Biofizyki, Fizjologii i Patofizjologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego **spełnia warunki na stopień naukowy doktora**, zawarte art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668 ze zm.). **Dysertacja Pani Magdaleny Chmielińskiej prezentuje adekwatną wiedzę teoretyczną Doktorantki w wybranej dyscyplinie oraz jej umiejętności prowadzenia pracy naukowej – recenzja jest zatem pozytywna.**

W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie Pani Magdaleny Chmielińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Zabrze, dnia 12 grudnia 2024 roku

dr hab. n. med. i n. o zdr. Bronisława Skrzep-Poloczek