

Dr hab. n med. Ewa Wielosz, prof. UML

Lublin 08.12.2024

Katedra i Klinika

Reumatologii, Układowych Chorób Tkanki Łącznej i Chorób Wewnętrznych,

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ul. Dra K. Jaczewskiego 8

20-090 Lublin

Recenzja rozprawy doktorskiej na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych
i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne

lek. Magdaleny Chmieleńskiej

z tytułu

“Znaczenie kliniczne polimorfizmu haptoglobiny u pacjentów ze spondyloartropatią”

Promotorem pracy jest prof. dr hab. Dariusz Szukiewicz

z Zakładu Biofizyki, Fizjologii i Patofizjologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Badania przeprowadzono w Narodowym Instytucie Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji
w Warszawie

Lek. Magdalena Chmieleńska jako osiągnięcie naukowe przedstawiła cykl publikacji powiązanych tematycznie, pod wspólnym tytułem „ **Znaczenie kliniczne polimorfizmu haptoglobiny u pacjentów ze spondyloartropatią**” .

W skład cyklu wchodzi dwie prace oryginalne opublikowane w 2024 roku i jedna praca poglądowa opublikowana w 2021 r. Wszystkie prace zostały opublikowane w recenzowanych czasopiśmie, znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR).

Udział Doktorantki, w poszczególnych pracach składających się na osiągnięcie naukowe został oszacowany na 77-85%. We wszystkich pracach lekarz Magdalena Chmieleńska jest pierwszym autorem. Powyższe dane, a także oświadczenia współautorów publikacji jednoznacznie wskazują, że w przedstawionym do oceny cyklu publikacji stanowiącym pracę doktorską, Kandydatka odgrywała wiodącą rolę w tworzeniu koncepcji badań, zebraniu danych, przeprowadzeniu analizy statystycznej, interpretacji wyników badań, przeglądzie piśmiennictwa, przeprowadzeniu dyskusji nad wynikami, formułowaniu wniosków końcowych i przygotowaniu prac do publikacji.

Sumaryczny Impact Factor (IF) publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego według listy JCR wynosi **12,964**, a suma punktów za publikacje według listy MNiSW wynosi **280 pkt.** Te naukometryczne parametry monotematycznego cyklu publikacji stanowiącego pracę doktorską oceniam wysoko. Świadczy to, o dojrzałości naukowej Doktorantki.

Ocena merytoryczna

Spondyloartropatie zapalne są heterogenna grupa chorób o podłożu autoimmunizacyjno-zapalnym. Etiopatogeneza schorzeń nie jest do końca poznana. Bierze się pod uwagę czynniki genetyczne, środowiskowe, które wyzwalają proces autoimmunologiczny. Wciąż poszukuje się czynników wpływających na aktywność, przebieg i ciężkość spondyloartropatii, próbuje się odpowiedzieć na pytanie, dlaczego jedna grupa pacjentów odpowiada na leczenie przeciwzapalne, a inna mimo stosowanej terapii wykazuje wysoką aktywność choroby i ciężki przebieg. Znalezienie nowych cząsteczek odgrywających istotną rolę w patogenezie spondyloartropatii czy predyktorów gorszej i lepszej odpowiedzi na stosowane terapie mogłoby rozwiązać wiele problemów dotyczących przebiegu i aktywności choroby, a tym samym znaleźć nowe opcje terapeutyczne.

Lek Magdalena Chmieleńska w swoim cyklu publikacji stanowiącym rozprawę doktorską zajęła się poszukiwaniem nowych cząsteczek odgrywających rolę w etiopatogenezie osiowych spondyloartropatii oraz w gorszej odpowiedzi na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i lekami biologicznymi u chorych na osiowe spondyloartropatie. Doktorantka postanowiła zbadać kliniczne znaczenie haptoglobiny, jej polimorfizmu oraz prekursora fenotypu haptoglobiny 2-2- zonuliny w przebiegu spondyloartropatii osiowych oraz ocenić wpływ tych cząsteczek na skuteczność terapii stosowanych w spondyloartropatiach. Zajęcie się przez Doktorantkę, tematyką roli haptoglobiny, jej polimorfizmu i zonuliny w spondyloartropatiach jest wysoce zasadne, nowatorskie i bardzo interesujące. W przyszłości badania te mogą pozwolić na wyodrębnienie predyktorów złego rokowania i przyczynić się do wprowadzenia nowych możliwości terapeutycznych, w spondyloartropatiach.

Cele pracy zostały przedstawione jasno i konkretnie. Doktorantka postanowiła zweryfikować hipotezę opartą na istniejących danych literaturowych, która zakłada, że pacjenci ze spondyloartropatią i fenotypem Hp 2-2 mają gorszy przebieg choroby objawiający się słabszą odpowiedzią na leczenie oraz wyższą aktywnością choroby. Cele szczegółowe dotyczą analizy badań na temat polimorfizmu haptoglobiny, mechanizmów patogenetycznych i nowych kierunków badań w spondyloartropatiach powiązanych z haptoglobina, jej

polimorfizmem i zonuliną, zbadaniem związku polimorfizmu haptoglobiny z zonuliną i znaczeniem zonuliny w spondyloartropatiach. Inne cele szczegółowe to określenie związku wyżej wymienionych cząsteczek ze wskaźnikami aktywności choroby i odpowiedzią na leczenie NLPZ i lekami biologicznymi w spondyloartropatii osiowej.

Szczegółowy zakres badań:

Praca rozpoczynająca cykl publikacji, pt: „Haptoglobin and its related protein, zonulin – What is their role in spondyloarthropathy” przedstawia rolę haptoglobiny, jej polimorfizmu i zonuliny w spondyloartropatii. Haptoglobina jest białkiem fazy ostrej wspomagającym odpowiedź immunologiczną. Wykazuje ona między innymi działanie atyoksydacyjne, przeciwzapalne hamując syntezę prostaglandyn, leukotrienów i katepsyny B. Rola polimorfizmów haptoglobiny została wykazana w wielu chorobach autoimmunologicznych, a jej fenotyp Hp-2-2, wiąże się z niekorzystnym przebiegiem chorób zapalnych, ponieważ wytwarzana przez niego haptoglobina ma słabsze właściwości przeciwzapalne. Nie wykazano związku fenotypów haptoglobiny z aktywnością spondyloartropatii. W przebiegu spondyloartropatii stwierdza się natomiast podwyższone stężenia prekursora fenotypu Hp 2-2 – zonuliny, która jest związana ze zwiększoną przepuszczalnością bariery jelitowej. Ponadto, istnieją dowody na zwiększone stężenia zonuliny w jelitach chorych na zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, co może sugerować znaczenie osi jelito-stawy i mikrobiomu w etiopatogenezie choroby. Zonulina u chorych na spondyloartropatie jest odpowiedzialna za zwiększenie przepuszczalności bariery jelitowej, co może być związane z gorszym przebiegiem choroby. Praca ma istotny aspekt nowatorski, podkreślając, że badania nad polimorfizmem haptoglobiny, a w szczególności jej prekursora zonuliny mogą pomóc w zrozumieniu etiopatogenezy spondyloartropatii i opracowaniu nowych metod terapeutycznych. Wymagane są dalsze badania nad zastosowaniem inhibitora zonuliny, który regulując funkcję jelit może wpłynąć na hamowanie aktywności spondyloartropatii. Omówiona publikacja jest bardzo dobrym wstępem do kolejnych prac oryginalnych.

W kolejnej pracy pt: „Predictors of treatment failure of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with axial spondyloarthritis with focus on haptoglobin, haptoglobin polymorphism, and zonulin” Doktorantka podjęła się próby określenia predyktorów gorszej odpowiedzi na leczenie NLPZ u chorych na osiowe spondyloartropatie. Wykazano, że czynnikami złej odpowiedzi na leczenie NLPZ są: ZZSK, zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w MRI oraz rtg, czas trwania spondyloartropatii dłuższy niż 5 lat, wysoka aktywność choroby określona wg BASDAI powyżej 4,5 i VAS powyżej 45 mm oraz

zwiększone stężenie zonuliny., Wpływ zonuliny nie był zależny od polimorfizmu haptoglobiny i nie był z nią skorelowany. Ponadto, początkowe stężenie haptoglobiny i jej polimorfizm nie miały istotnego związku z odpowiedzią na leczenie NLPZ. Doktorantka wykazała dodatnią korelację haptoglobiny z parametrami stanu zapalnego jak OB. i CRP oraz zonuliny z leukocytozą. Nie wykazano natomiast korelacji haptoglobiny z BASDAI i zmianami w stawach krzyżowo-biodrowych w MRI. Wartym byłoby zbadać związek haptoglobiny z aktywnością spondyloartropatii ocenianej za pomocą skali ASDAS, o czym Doktorantka wspomina w swojej pracy. Oceniono, iż aż 71% pacjentów ze spondyloartropatiami nie odpowiada na leczenie NLPZ. Praca ma istotny aspekt nowatorski, gdyż podkreśla znaczenie zonuliny jako predyktora złej odpowiedzi na leczenie NLPZ. Jest to kolejny dowód, że czynniki związane ze stanem zapalnym w jelitach i dysbiozą jak zonulina zakłócają osiągnięcie remisji choroby. Praca ma również istotny aspekt praktyczny, gdyż dzięki określeniu czynników złego rokowania można wyodrębnić grupę chorych na osiowe spondyloartropatie u których jak najszybciej powinno się wdrożyć inne metody leczenia.

W ostatniej pracy będącej kontynuacją poprzedniej pt: „The failure of biological treatment in axial spondyloarthritis is linked to the factors related to increased intestinal permeability and dysbiosis: prospective observational cohort study,” Doktorantka podjęła próbę określenia czynników złej prognozy ze szczególnym uwzględnieniem haptoglobiny, jej polimorfizmów i zonuliny u 48 pacjentów ze spondyloartropatią osiową leczonych biologicznie. 21% pacjentów nie odpowiedziało na terapie biologiczne. Wykazano, że predyktorami złej odpowiedzi na leczenie biologiczne są: zwiększone stężenie zonuliny, starszy wiek, współistniejące choroby zapalne jelit oraz częste infekcje. Jest to kolejny dowód, że skład flory bakteryjnej jelit i zaburzenia osi jelito-stawy odgrywają istotną rolę w odpowiedzi na terapie biologiczne. Nie wykazano związku fenotypów haptoglobiny z odpowiedzią na leczenie biologiczne, natomiast pacjenci z większym stężeniem haptoglobiny lepiej odpowiadali na wspomniane terapie. Mocną stroną badania jest obserwacyjny charakter odzwierciedlający rzeczywiste sytuacje kliniczne. Nowatorskim aspektem pracy jest podkreślenie iż przywrócenie homeostazy w jelitach może poprawić skuteczność terapii i pozwolić na osiągnięcie remisji w osiowych spondyloartropatiach.

Do istotnych osiągnięć naukowych monotematycznego cyklu publikacji stanowiącego rozprawę doktorską należy zaliczyć: podkreślenie znaczenia zonuliny która jest predyktorem odpowiedzi na leczenie w osiowej spondyloartropatii niezależnie od polimorfizmu haptoglobiny. Oznacza to, że dysfunkcja bariery nabłonkowej jelit stanowi ważny czynnik

niepowodzenia stosowanych terapii w osiowych spondyloartropatiach Odkrycie to może przyczynić się do wprowadzenia nowych opcji terapeutycznych.

Podsumowując, w przedstawionej mi do recenzji pracy doktorskiej lek Magdaleny Chmielińskiej, na którą składa się monotematyczny cykl trzech publikacji, zwraca uwagę nowatorstwo, zwarta logiczna całość i konsekwencja w prowadzonych badaniach mająca na celu rozwiązanie konkretnego problemu klinicznego. W osiągnięciu naukowym rozważanych, jest wiele aspektów praktycznych, mających odzwierciedlenie w praktyce lekarza klinicysty. Szczególnym aspektem praktycznym pracy jest podkreślenie, że przywrócenie homeostazy w jelitach może przyczynić się do lepszej odpowiedzi na leczenie chorych na spondyloartropatie osiowe. Ponadto, wyodrębnienie czynników złych rokowniczo pozwoli na stworzenie grupy pacjentów u których należy poszukiwać innych terapii jak np. inhibitorów zonuliny, Omawiane prace świadczą o dużej wiedzy i doświadczeniu lekarza Magdaleny Chmielińskiej w zakresie omawianych zagadnień. Doktorantka wykazała się obszerną wiedzą i umiejętnościami w planowaniu badań naukowych, logicznym następstwem rozwiązywania kolejnych problemów badawczych, poprawnym opracowaniem wyników i prawidłowym wnioskowaniem. W pracach wykorzystano nowoczesne metody badawcze, a wyniki badań zostały opublikowane w uznanych międzynarodowych czasopismach naukowych o wysokiej punktacji współczynnika wpływu.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). W związku z tym uprzejmie zwracam się z wnioskiem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarza Magdaleny Chmielińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Ewa Wielosz, prof. UML