

Recenzja rozprawy doktorskiej

Imię i nazwisko kandydata: lek. Magdalena Chmieleńska

Tytuł rozprawy doktorskiej: Znaczenie kliniczne polimorfizmu haptoglobiny u pacjentów ze spondyloartropatią

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Dariusz Szukiewicz

1. Wartość naukowa rozprawy

Praca doktorska lek. Magdaleny Chmieleńskiej dotyczy istotnego i nowatorskiego zagadnienia, jakim jest znaczenie polimorfizmu haptoglobiny (Hp) w spondyloartropatii zapalnej (SpA). Przedstawiony cykl publikacji w sposób spójny dostarcza wartościowych informacji na temat związku Hp oraz jej prekursora, zonuliny, z przebiegiem choroby i odpowiedzią na różne formy terapii. Praca jest osadzona w aktualnym nurcie badań nad osią jelito-stawy oraz medycyną spersonalizowaną, co dodatkowo podkreśla jej znaczenie zarówno z perspektywy klinicznej, jak i naukowej.

Praca opiera się na trzech recenzowanych publikacjach, w których doktorantka jest pierwszym autorem, o łącznym Impact Factorze (IF) wynoszącym 12,964 oraz punktacji MNiSW równej 280. Pierwszy artykuł (DOI: 10.3390/jcm10051131) stanowi przegląd literatury dotyczący roli haptoglobiny i zonuliny w SpA. Omówiono w nim mechanizmy patogenetyczne, w których polimorfizm haptoglobiny oraz zonulina mogą wpływać na przebieg choroby, rolę zonuliny w dysbiozie jelitowej i zaburzeniu bariery jelitowej, a także możliwości terapeutyczne, takie jak zastosowanie inhibitora zonuliny. Publikacja ta stanowi solidną podstawę teoretyczną dla dalszych badań. Drugi artykuł (DOI: 10.1007/s00296-023-05484-2) przedstawia wyniki badania dotyczącego predyktorów nieskuteczności leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) w osiowej spondyloartropatii, a trzeci (DOI: 10.1007/s00296-024-05614-4) koncentruje się na nieskuteczności terapii biologicznej w SpA, uwzględniając jej związek z zaburzeniami mikrobiomu jelitowego.

Przeprowadzone analizy wykazały brak związku między polimorfizmem Hp a aktywnością choroby, parametrami klinicznymi oraz odpowiedzią na terapię. Fenotyp Hp2-2, który w literaturze bywa wiązany z gorszymi rokowaniami w innych chorobach autoimmunizacyjnych, nie wykazywał istotnego wpływu na przebieg SpA ani skuteczność leczenia zarówno NLPZ, jak i terapii biologicznej w badanej grupie pacjentów.

Ponadto występowanie zonuliny niezależnie od fenotypu Hp wskazuje, że jej obecność nie jest wyłącznie związana z prekursorem Hp2-2, lecz może pochodzić również z innych źródeł (tzw. peptydy z rodziny zonuliny). Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że zonulina, jako cząsteczka związana ze zwiększoną przepuszczalnością jelit, może stanowić potencjalny biomarker, niezależny od polimorfizmu Hp, przydatny w przewidywaniu odpowiedzi na leczenie osiowej SpA.

Wysokie stężenia zonuliny były istotnie związane z większym ryzykiem niepowodzenia terapii NLPZ. Pacjenci z podwyższonym stężeniem zonuliny charakteryzowali się wyższą aktywnością choroby oraz większym ryzykiem kontynuacji nieskutecznego leczenia. Podobnie, wyższe stężenia zonuliny korelowały z niepowodzeniem terapii biologicznej, niezależnie od innych badanych zmiennych.

Zidentyfikowano również grupy pacjentów o wysokim ryzyku nieskuteczności NLPZ, co może przyczynić się do bardziej spersonalizowanego podejścia do leczenia, zwiększając efektywność terapii i poprawiając wyniki kliniczne. Wyniki badań otwierają nowe perspektywy dla dalszych analiz i mają potencjalne praktyczne zastosowanie. Szczególnie wartościowe jest wskazanie zonuliny jako niezależnego biomarkera oraz nowego, potencjalnego celu terapeutycznego.

2. Wartość merytoryczna rozprawy

(ocena poprawności formułowania problemów i hipotez oraz zastosowanych metod i narzędzi badawczych, trafności doboru źródeł)

Tematyka badawcza rozprawy została przedstawiona w sposób przejrzysty, zrozumiały i wyczerpujący, co świadczy o dobrej znajomości zagadnienia przez autorkę. Cele pracy doktorskiej zostały jasno sformułowane i skutecznie zrealizowane na podstawie cyklu trzech publikacji, z których dwie stanowią badania oryginalne, a jedna jest pracą przeglądową. Dobór metodologii i narzędzi badawczych jest odpowiedni do założonych celów badawczych. Wyniki pracy są przedstawione w sposób szczegółowy i dobrze udokumentowany, co podkreśla wysoką wartość merytoryczną rozprawy. Autorka wykazała się również umiejętnością selekcji odpowiednich źródeł literaturowych. Dobór źródeł jest adekwatny do tematyki pracy, a ich analiza i wykorzystanie świadczy o wnikliwości i rzetelności badawczej.

3. Poprawność redakcyjna rozprawy

Rozprawa została podzielona na tematycznie uzasadnione podrozdziały/prace, które stanowią logiczną całość. Generalnie praca jest napisana poprawnie językowo i stylistycznie.

3. Uwagi do przemyślenia

- Wykluczenie niektórych podtypów SpA, takich jak postacie obwodowe, oraz objęcie badaniem pacjentów z SpA uprzednio leczonych NLPZ, może ograniczać możliwości generalizacji uzyskanych wyników
- Niewielka liczba pacjentów w niektórych analizowanych grupach (np. podgrupy fenotypów Hp) mogła wpłynąć na istotność statystyczną wyników
- Brak zastosowania analizy wieloczynnikowej regresji znacząco ogranicza możliwość pełnej oceny czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie. Włączenie tego typu analizy pozwoliłoby na bardziej precyzyjne określenie niezależnego wpływu poszczególnych zmiennych oraz interakcji pomiędzy nimi, co mogłoby istotnie wzmocnić wartość interpretacyjną wyników.

5. Ocena końcowa:

Ja, niżej podpisany stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska Magdaleny Chmielińskiej **spełnia** warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r., poz. 1668). Z uwagi na znaczący wkład w rozwój wiedzy, istotność opisywanych wniosków, popartych przemyślaną procedurą badawczą, wnioskuję o **wyróżnienie** pracy doktorskiej Magdaleny Chmielińskiej.