

Prof. dr hab. n. med. Bożena Targońska-Stępniak

Lublin, 23.06.2023 r.

Katedra i Klinika Reumatologii

i Układowych Chorób Tkanki Łącznej

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Recenzja rozprawy doktorskiej na stopień doktora nauk medycznych

lekarza Bartosza Bugaja,

zatytułowanej

**„Określenie biomarkerów związanych z obrazem klinicznym oraz  
odpowiedzią na leczenie u chorych na spondyloartropatie osiowe”.**

Promotorem pracy jest prof. dr hab. Jerzy Świerkot,

promotorem pomocniczym dr inż. Katarzyna Górna.

Pracę wykonano w Klinice Reumatologii i Chorób Wewnętrznych,

Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

### **Charakterystyka formalna rozprawy.**

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska została przygotowana na podstawie spójnego tematycznie cyklu trzech prac naukowych opublikowanych w recenzowanych, anglojęzycznych czasopismach medycznych:

1. **Bugaj B**, Wielińska J, Bogunia-Kubik K, Świerkot J. Searching for New Genetic Biomarkers of Axial Spondyloarthritis. *J Clin Med*. 2022 May 20;11(10):2912. doi: 10.3390/jcm11102912. (punktacja MNiSW: 140; Impact Factor: 4,964)
2. **Bugaj B**, Wielińska J, Świerkot J, Bogunia-Kubik K, Górna K. VDR Polymorphic Variants Are Related to Improvements in CRP and Disease Activity in Patients with Axial Spondyloarthritis That Undergo Anti-TNF Treatment. *Genes (Basel)*. 2022 Oct 16;13(10):1873. doi: 10.3390/genes13101873. (punktacja MNiSW: 100; Impact Factor: 4,141)
3. **Bugaj B**, Bogunia-Kubik K, Świerkot J. Genetic Research in Axial Spondyloarthropathies - What Do We Know? *Biomed J Sci & Tech Res* 42(1)-2022. BJSTR. MS.ID.006680. (Impact Factor: 1,229)

Autor dołączył do pracy doktorskiej egzemplarze 3 opublikowanych prac oryginalnych. We wszystkich tych pracach, wchodzących w skład spójnego tematycznie cyklu, Doktorant jest pierwszym autorem, współautorami prac są promotor i promotor pomocniczy. Łączna punktacja czynnika oddziaływania Impact Factor trzech prac stanowiących cykl monotematyczny wynosi 10,334 i zasługuje na uznanie.

Struktura przesłanej do recenzji rozprawy doktorskiej nie budzi zastrzeżeń. Na wstępie przedstawiono spis treści, spis publikacji składających się na dysertację, a następnie wykaz skrótów użytych w tekście oraz streszczenia w języku polskim i angielskim, które obejmują wstęp, cele badania, materiał i metody, wyniki i wnioski. Streszczenia pozwalają na dobre zorientowanie się w istocie pracy i uzyskanych wynikach. Kolejne rozdziały są typowe dla rozprawy doktorskiej i obejmują: wprowadzenie, cele pracy, publikacje stanowiące podstawę dysertacji (załączone 3 artykuły), charakterystyka publikacji, materiały i metodyka badawcza, przedstawienie wyników badań, dyskusja, wnioski oraz bibliografia. Na zakończenie rozprawy dołączono oświadczenia autora i współautorów, dotyczące ich udziału w poszczególnych publikacjach, które składają się na dysertację.

### **Charakterystyka merytoryczna.**

Tytuł pracy jest adekwatny do zawartości merytorycznej rozprawy.

We wprowadzeniu Autor przedstawia w sposób szczegółowy i konkretny problemy związane ze spondyloartropatiami zapalnymi (SpA), rozpoczynając od podstawowych informacji, określenia charakteru choroby, podziałów oraz danych epidemiologicznych. Doktorant omawia w sposób ciekawy i przejrzysty aktualny stan wiedzy na temat patogenezy SpA, przedstawia szeroko zależności genetyczne, wskazuje na rolę procesu zapalnego w układzie ruchu i błonie śluzowej jelit, omawia znaczenie cytokin prozapalnych. Interesujące jest porównanie przebiegu SpA u mężczyzn i u kobiet. W kolejnej części wprowadzenia Autor omawia diagnostykę SpA, wymienia historyczne i aktualne kryteria klasyfikacyjne, opisuje rolę badań obrazowych i badania przedmiotowego oraz biomarkery laboratoryjne SpA. Zwraca uwagę na trudności w interpretacji tych metod oraz brak specyficzności dla SpA. Wskazuje na możliwość poprawy diagnostyki dzięki wprowadzeniu oceny genetycznych skal ryzyka (GRS). W dalszym ciągu omówione są różne opcje leczenia SpA, także biorąc pod uwagę nieskuteczność leków, pierwotną lub wtórną oraz konieczność personalizacji stosowanej terapii. Na zakończenie wprowadzenia Autor wprowadza informacje ogólne na temat biomarkerów oraz polimorfizmu pojedynczych nukleotydów (SNP), poszukiwania

SNP, które wpływają na podatność na choroby i ich przebieg naturalny. Doktorant wskazuje, że problemy związane z postępowaniem diagnostycznym i terapeutycznym u chorych na SpA, stały się przyczyną poszukiwania nowych biomarkerów do zastosowania w praktyce. Dlatego w opinii recenzenta, badania przedstawione w dysertacji są nowatorskie, uzasadnione i potrzebne z klinicznego punktu widzenia. Treść tej części rozprawy jest interesująca, wprowadza w problematykę dalszych części dysertacji oraz wskazuje na bardzo dobre przygotowanie teoretyczne Doktoranta do podjęcia próby rozwiązania problemu w warunkach klinicznych.

Cele pracy zostały sformułowane precyzyjnie i są spójne z tematem dysertacji oraz z tematami poszczególnych publikacji.

W kolejnej części rozprawy przedstawiono prace opublikowane w czasopiśmie anglojęzycznych, składające się na dysertację. Wszystkie prace wchodzące w skład rozprawy doktorskiej zostały już opublikowane w recenzowanych czasopiśmie naukowych i były wcześniej poddane wnikliwej analizie przez niezależnych recenzentów oraz zostały przez nich pozytywnie ocenione. Dlatego wartość merytoryczna publikacji nie podlega dyskusji i dalszej ocenie. W rozdziale „Charakterystyka publikacji” zwięźle omówiono założenia prac, które stały się podstawą dysertacji.

W rozdziale „Materiał i metodyka badań” Autor przedstawia grupę chorych i osób zdrowych włączonych do badania. Podaje miejsce prowadzenia badań oraz informację o uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu na przeprowadzenie badań. Wymienia dane kliniczne zbierane w celu przeprowadzenia badań oraz kryteria wykluczające z badań. Dokładnie opisuje oznaczane parametry laboratoryjne, wskaźniki aktywności choroby oraz proces przygotowania próbek do analizy genetycznej. Przedstawione informacje są wyczerpujące, świadczą o doskonałej znajomości Doktoranta na temat opisywanych metod badań. Przedstawiono również metody statystyczne zastosowane w celu analizy uzyskanych wyników.

W rozdziale „Przedstawienie wyników badań” Autor omawia syntetycznie wyniki badań, które opisano dokładnie w publikacjach stanowiących podstawę dysertacji. Doktorant wyróżnił najważniejsze wyniki i przedstawił w postaci trzech tabel

1. genotypy związane z częstszym występowaniem objawów pozastawowych u chorych na SpA osiowe
2. genotypy związane z aktywnością choroby przed i w trakcie leczenia inhibitorem TNF

3. polimorfizmy statystycznie związane ze zmianą parametrów oceniających aktywność choroby podczas leczenia anty-TNF.

W rozdziale „Dyskusja” Autor przedstawia szczegółową analizę wyników badań z literatury, przeprowadzając krytyczne rozważania. Doktorant wymienia także ograniczenia przeprowadzonych badań, podkreślając jednak konieczność kontynuacji badań, gdyż uzyskane wyniki są obiecujące i dają szanse na określenie biomarkerów pomocnych w prowadzeniu chorych w praktyce klinicznej. Doktorant podkreśla, że SNP mają potencjał aby zostać biomarkerami przewidującymi przebieg osiowej SpA, co może pozwolić zidentyfikować pacjentów z ryzykiem ciężkiej postaci choroby lub objawów pozastawowych, w celu wprowadzenia wczesnej intensyfikacji terapii. Określono również biomarkery przewidujące odpowiedź na leczenie anty-TNF, co daje możliwość personalizacji terapii SpA.

Wnioski zostały przedstawione w sposób jasny, konkretny i odpowiadają założonym celom rozprawy doktorskiej.

Piśmiennictwo obejmuje 31 pozycji prawidłowo dobranych pod względem merytorycznym. Większość pozycji piśmiennictwa opublikowano w latach 2015-2021 co świadczy o aktualności tematu rozprawy.

Uwagi recenzenta:

- Doktorant nie załączył zgody wszystkich współautorów prac na wykorzystanie publikacji jako części rozprawy doktorskiej. W opinii recenzenta takie oświadczenia powinno zostać uzupełnione
- wnioski sformułowano w postaci siedmiu dosyć obszernych opisów, w tym pięć pierwszych na podstawie uzyskanych wyników. Dwa ostatnie wnioski są ogólnymi stwierdzeniami, nie odpowiadają celom pracy. W opinii recenzenta dwa ostatnie wnioski mogą być przeniesione do dyskusji.

### **Podsumowanie recenzji.**

Uważam, że temat pracy doktorskiej jest bardzo aktualny, interesujący i istotny z punktu widzenia klinicznego. Dobór metod badawczych był właściwy. Doktorant prawidłowo przeprowadził analizę zebranych danych i dokonał krytycznej interpretacji wyników. Uwagi zawarte w recenzji nie wpływają na pozytywną merytoryczną ocenę pracy.

Całość wykonanych badań i opublikowanych prac oceniam wysoko, zostały wykonane w oparciu o profesjonalny, wysokiej klasy warsztat badawczy, z właściwą starannością i

konsekwencją. Godny podkreślenia jest nowatorski charakter przedstawionych badań, dający szansę na wykorzystanie wyników badań dla oceny aktywności choroby i odpowiedzi na stosowane leczenie u chorych na spondyloartropatie osiowe.

Oceniając całość pracy należy podkreślić jej edytorską staranność wykonania i przejrzystość układu oraz poprawność językową, dzięki czemu czyta się ją z dużą przyjemnością.

Dysertacja jest napisana bardzo dobrym językiem polskim, problematyka przedstawiona jest w sposób bardzo logiczny i konkretny, a jednocześnie przystępny dla czytelnika.

**Wniosek końcowy:** uważam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarza Bartosza Bugaja, potwierdziła ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w dyscyplinie i umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, jak również przedstawia oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Recenzowana praca doktorska odpowiada wymaganiom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595, z późn.zm.).

W związku z nowatorskim charakterem badań przeprowadzonych u chorych na spondyloartropatie osiowe, uważam, że praca doktorska lekarza Bartosza Bugaja zasługuje na wyróżnienie.

W związku z tym zwracam się z wnioskiem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne, Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, o dopuszczenie lekarza Bartosza Bugaja do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

*Bożena Targońska-Stępniać*

Prof. dr hab. n. med. Bożena Targońska-Stępniać

**Prof. dr hab. n. med.**  
**BOŻENA TARGOŃSKA-STĘPNIĄK**  
Specjalista Chorób Wewnętrznych  
Specjalista Reumatolog  
27 1 7 6 6 1

ALCOHOLIC BEVERAGES  
TAXATION  
AND  
REGULATION