

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza

Pawła Koźlika-Siwca

zatytułowanej

Strona | 1

Przebudowa dróg oddechowych w astmie: zależności między czynnością płuc, geometrią oskrzeli, biomarkerami krwi i popłuczyn oskrzelikowo-pęcherzykowych oraz ekspresją genów w nabłonku dróg oddechowych

Rozprawa doktorska

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska składa się z monotematycznego cyklu, zawierającego 2 publikacje oryginalne:

1. Kozlik P, Zuk J, Bartyzel S, Zarychta J, Okon K, Zareba L, Bazan JG, Kosalka J, Soja J, Musial J, Bazan-Socha S. The relationship of airway structural changes to blood and bronchoalveolar lavage biomarkers, and lung function abnormalities in asthma. Clin Exp Allergy. 2020 Jan;50(1):15-28. doi: 10.1111/cea.13501.
2. Kozlik-Siwiec P, Buregwa-Czuma S, Zawlik I, Dziedzina S, Myszka A, Zuk-Kuwik J, Siwiec-Kozlik A, Zarychta J, Okon K, Zareba L, Soja J, Jakiela B, Kepski M, Bazan JG, Bazan-Socha S. Co-Expression Analysis of Airway Epithelial Transcriptome in Asthma Patients with Eosinophilic vs. Non-Eosinophilic Airway Infiltration. Int J Mol Sci. 2023 Feb 14;24(4):3789. doi: 10.3390/ijms24043789.

Prace te mają łączny współczynnik wpływu (Impact Factor, IF) 11,226, co stanowi 280 punktów MNiE.

Ten sposób przygotowania rozprawy doktorskiej jest zgodny z obowiązującymi przepisami Ustawy, a Recenzent wyraża uznanie Autorowi za bardzo dobrze opublikowane prace na wczesnym etapie rozwoju naukowego. Takie zjawisko, niestety, rzadko zdarza się w polskiej nauce. Do odbitek publikacji załączono ich obszernie omówienie wraz ze wskazaniem ich znaczenia w rozwoju dyscypliny. Całość poprzedzono wstępem uzasadniającym podjęcie tematu. Autor załączył także wymagane prawem oświadczenia współautorów. Rola Doktoranta w zaprojektowaniu, wykonaniu badań i analizie uzyskanych wyników była wiodąca.

Przedłożona mi od oceny monotematyczny cykl prac stanowi cenny wkład w nauki medyczne skoncentrowany na przyżyciowej analizie przebudowy oskrzeli w astmie.

Pan Doktor prawidłowo sformułował pytania badawcze, które odpowiadają tytułowi pracy. Następnie w 2 publikacjach oryginalnych odpowiedział na nie, stosując poprawny układ eksperymentalny.

Ocena merytoryczna pracy

Autor podjął się realizacji oryginalnego problemu badawczego, ważnego z punktu widzenia patofizjologa, i klinicysty. Praca ma charakter interdyscyplinarny łącząc pulmonologię, bronchologię, biologię molekularną oraz bioinformatykę i statystykę.

Koncepcja prac zasługuje na szczególne wyróżnienie, ze względu na wysoką precyzję i dbałość o szczegół. Jednocześnie, pytania na które Doktorant poszukuje odpowiedzi są ważne klinicznie i inspirujące. Pytania badawcze są sformułowane precyzyjnie i zwięźle.

Problem badawczy, którym zajął się Doktorant dotyczy zjawiska remodelingu oskrzeli, które zostało zbadane przyżyciowo. Doktorant wybrał do tego celu wykorzystał TK klatki piersiowej, bronchoskopię wraz z pobraniem biopsji i BALu oraz wykorzystał ocenę ekspresji genów metodą mikromierzy. Stężenia wybranych białek oznaczał również w surowicy krwi.

Prace posiadają odpowiednią zgodę Komisji Bioetycznej, cykl badań został poprzedzona analizą minimalnych liczebności badanych grup oraz po uzyskaniu wyników dokonano odpowiedniej analizy statystycznej.

Metodyka jest odkrywczą, prawidłową i bardzo nowoczesną.

Zastosowane przez Doktoranta projektowanie eksperymentów metodyka jest klasy światowej. Podobnie prezentacja danych i ich interpretacja.

W pierwszej pracy opublikowanej w Clin Exp Allergy, Doktorant wykazał bezpośrednią zależność remodelingu od profilu cytokin Th2 oraz krążącej metaloproteinazy ADAM33. Za bardzo ciekawe uważam dane dotyczące korelacji wyników pomiarów dokonanych TK w obwodowej części płuc. Recenzentowi bardzo podoba się szczegółowa i wnikliwa, a także bardzo kliniczna dyskusja. Jest ona ostrożna, choć wyczerpująca, co zasługuje także na pochwałę.

Druga praca opublikowana została w Int J Mol Scie i jest poświęcona porównaniu ekspresji genów u pacjentów chorych na astmę eozynofilową i nieeozynofilową. Autor wykorzystał materiał uzyskany z bioptatów oskrzeli u ok. 40 pacjentów z każdej grupy i stosując technikę mikromierzy uzyskał dane dotyczące ekspresji genów w bioptatach. Następnie wykonał dogłębną analizę statystyczną. Doktorat wykazał, że obie grupy pacjentów różnią się istotnie ekspresją 32 genów. Część z nich (11), autor wiąże z parametrami

mierzalnymi w TK, wskazującymi na rolę w/w genów w przebudowie oskrzeli. Doktorant identyfikuje także przy pomocy metod bioinformatycznych powiązania między nimi i kilka ścieżek przekazywania sygnału. Praca jest bardzo ciekawa, choć z obowiązku recenzenta zwracam uwagę, że wyciąganie wniosków klinicznych na podstawie ekspresji genów mierzonej *en masse*, jest mało uprawnione. Celowe jest zawsze potwierdzanie takiego wyniku na poziomie innej techniki badającej ekspresję np. RT-PCR, *Northern Blotting*, *RNAse Protection Assay* oraz, co ważniejsze, potwierdzenie wyników na poziomie białka.

Wyniki uzyskane przez Autora w pełni odpowiadają na zadane pytania badawcze.

Dyskusja, która towarzyszy pracy jest krótka, zwarta i dojrzała. Wyraźnie pokazuje znaczenie uzyskanych wyników, spekuluje także, znakomicie wspierając się piśmiennictwem, na możliwe ich przyczyny. Autor wskazuje wyraźnie, jakie znaczenie mają Jego badania w rozwoju dyscypliny. Całość jest wyczerpująca i odpowiada precyzyjnie na pytania, jakie powstają podczas czytania każdej z publikacji.

Temat podjęty przez Autora jest ważny, zadanie badawcze ambitne, dobrze zaplanowane i świetnie wykonane. Zakres zrealizowanych badań bardzo szeroki. Uzyskane wyniki są bardzo ciekawe i mają duże znaczenie w nauce i klinice. Dyskusja jest dojrzała. Piśmiennictwo zostało dobrze dobrane i odpowiednio zacytowane.

Autor nie ustrzegł się kilku drobnych błędów językowych w towarzyszącym pracom tekście, nie mniej jednak recenzent nie uważa za stosowne ich wytykanie.

Recenzentowi, po wnikliwym zapoznaniu się z cyklem publikacji, chciałby pogratulować wyboru oryginalnego i praktycznego tematu, opracowania, zrealizowania i opublikowania ważnych z punktu widzenia medycyny, a pneumonologii i alergologii w szczególności, prac naukowych. Warto podkreślić, że obie prace wchodzące w skład doktoratu, zostały opublikowane w bardzo dobrych czasopismach naukowych. Sumaryczny wskaźnik wpływu cyklu prac (IF; *impact factor*) na wielu uczelniach wystarczyłby do uzyskania stopnia doktora habilitowanego, czego recenzent Koledze życzy. Prace układają się w ciekawy cykl badawczy, recenzent ma nadzieję, że droga, którą Kolega kroczył do doktoratu będzie kontynuowana przez Niego dalej.

Recenzent także podkreśla, że praca jest realizowana w doskonałym środowisku naukowym, jakim jest II Katedra Chorób Wewnętrznych im. Prof. Andrzeja Szczeklika, kierowana obecnie przez jego wychowankę, światowej sławy pneumonologa prof. Krzysztofa Śładka. Pani promotor, dr hab. Stanisława Bazan-Socha należy także do grona wychowanków prof. Szczeklika i jest wybitnym naukowcem.

Wniosek końcowy

Biorąc pod uwagę powyższe, bardzo wysoko oceniam przedstawioną mi rozprawę doktorską oraz proszę Wysoką Radę Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie lek. Pawła Koźlika-Siwca do dalszych etapów przewodu doktorskiego, a w związku z dużym znaczeniem badań i wagą uzyskanych wyników, a także

faktem, że zostały one opublikowane w bardzo dobrych czasopiśmie naukowych, wnosząc o **wyróżnienie rozprawy**. Wniosek ten uzasadniam:

- oryginalnym pomysłem naukowym
- szerokim zakresem badań
- dużym znaczeniem klinicznym i naukowym uzyskanych wyników
- 2 publikacjami o łącznym IF 11,2

Strona | 4

Nadmieniam, że rekomendacje RDNM UJ w zakresie wyróżniania prac doktorskich zostały spełnione.

W mojej opinii, celowe jest też ubieganie się przez Kolegę o przyznanie nagrody Premiera RP za rozprawę doktorską. Recenzent takie działanie sugeruje i gorąco popiera.



Prof. dr hab. n. med. Rafał Pawliczak

Łódź, dn. 21.08.2023r.