

Sosnowiec 26.05. 2025

Prof. dr hab. n. med. Przemysław Kotyla

Kliniczny Oddział Reumatologii i Immunologii

Katedra Chorób Wewnętrznych, Reumatologii i Immunologii Klinicznej

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 5 w Sosnowcu

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Joanny Witoszyńskiej-Sobkowiak pt.

„Wpływ stanu zapalnego na metabolizm tryptofanu w przewlekłych chorobach reumatycznych”,

zrealizowanej na Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu pod kierunkiem Prof. dr hab. Doroty Sikorskiej

Artropatie zapalne, w tym RZS i ZZSK, to największa grupa chorób zapalnych układu ruchu. Z uwagi na częstość oraz implikacje społeczne i ekonomiczne, występowanie tych chorób stanowi jedno z głównych zainteresowań współczesnej reumatologii. Oprócz „burzy cytokin” obserwowanej w przebiegu, progresji i zaostrzeniach zapalnych artropatii, choroby te poprzez swoją przewlekłość w wyraźnym stopniu oddziałują na psychikę chorych, powodując istotne obniżenie nastroju, a częstokroć wywołując klinicznie jawną depresję.

Od kilku lat postuluje się, że obniżenie nastroju może być wywoływane nie tylko świadomością przewlekłości choroby, ale też bezpośrednimi oddziaływaniami stanu zapalnego i biorącymi w nim udział cytokinami na przemiany przekazników w ośrodkowym układzie nerwowym. W tym kontekście coraz częściej wymienia się udział tryptofanu, serotoniny, ich szlaków metabolicznych oraz produktów ich przemian.



Dlatego też podjęta przez Doktorantkę próba oceny wpływu dwóch artropatii zapalnych (tj. ZZSK i RZS) na funkcjonowanie szlaków przemian tryptofanu należy uznać za interesujący przyczynek do poznania roli tego szlaku w warunkach przewlekłego stanu zapalnego towarzyszącego tym artropatiom. Ogromną wartością naukową tej rozprawy jest również próba oceny aktywności zapalnej w tych artropatiach, a także wpływu leczenia za pomocą inhibitorów TNF- α . Umożliwiło to Doktorantce zarówno ocenę wpływu aktywnej choroby (związanej z całym spektrum różnych działających głównie prozapalnych cytokin) na aktywność szlaków metabolicznych wykorzystujących tryptofan, jak również ocenę wpływu zablokowania TNF na aktywność tych dróg metabolicznych.

Praca doktorska jest oparta na cyklu trzech jednotematycznych publikacji zamieszczonych w czasopismach o znaczącym współczynniku oddziaływania IF wynoszącym 7,2 (MEiN 240 pkt). Cykl został złożony z dwóch prac oryginalnych badających zachowanie osi tryptofanu odpowiednio u chorych na ZZSK i RZS oraz jednej przeglądowej omawiającej aspekty funkcjonowania osi tryptofan–serotonina–kynurenina u chorych na artropatie zapalne. Są to:

1. Witoszyńska-Sobkowiak J, Sikorska D, Rutkowski R, Niklas K, Żychowska I, Samborski W. *Treatment of ankylosing spondylitis with TNF α inhibitors does not affect serum levels of tryptophan metabolites*. Inflammopharmacology. 2023 Oct;31(5):2393–2400. DOI: 10.1007/s10787-023-01317-7 IF: 5.8 MEiN: 70
2. Witoszyńska-Sobkowiak J, Sikorska D, Samborski W. *Tryptophan metabolism via the kynurenine pathway in selected rheumatic diseases: A review of the literature*. Rheumatology Forum. 2023; Vol. 9 Issue 1, p3–10. DOI: 10.5603/RF.2023.0002 MEiN: 100
3. Witoszyńska-Sobkowiak J, Sikorska D, Niklas K, Żychowska I, Rutkowski R, Samborski W. *The kynurenine pathway in patients with rheumatoid arthritis during tumor necrosis factor α inhibitors treatment*. Rheumatology. 2024;62(4):220–225. doi:10.5114/reum/191752. IF: 1.4 MEiN: 70

We wszystkich publikacjach Doktorantka jest pierwszą autorką, w dwóch pozycjach dodatkowo autorką korespondencyjną.

Konstruując badania, Doktorantka przyjęła do realizacji następujące cele badawcze:

1. Ocena wpływu leczenia biologicznego inhibitorami TNF- α na metabolizm tryptofanu u pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.
2. Ocena depresji w kontekście stężeń tryptofanu w surowicy i produktów jego metabolizmu (serotoniny, kinureniny i kwasu chinolinowego).
3. Ocena wpływu leczenia biologicznego inhibitorami TNF- α na metabolizm tryptofanu szlakiem kinureninowym u pacjentów z rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów.

Cele te zrealizowała Doktorantka, rekrutując czterdziestu pacjentów z rozpoznaniem ZZSK, zakwalifikowanych do leczenia biologicznego w Klinice Reumatologii, Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, u których podjęto decyzję o rozpoczęciu leczenia inhibitorem TNF- α (adalimumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem lub infliksymabem). Doktorantka zastosowała kryteria wyłączenia specyfikowane w ChPL, jak i wynikające z programu terapeutycznego NFZ.

Okres obserwacji chorych wynosił 6 miesięcy. Pacjenci zostali dwukrotnie ocenieni – przed rozpoczęciem terapii oraz po 6 miesiącach leczenia biologicznego – pod względem stanu klinicznego, aktywności choroby, występowania objawów depresji oraz wykonano badania laboratoryjne. Aktywność choroby oceniano za pomocą wskaźnika BASDAI. Dodatkowo oceniono stopień występowania zaburzeń depresyjnych z użyciem skali depresji Becka (BDI).

Doktorantka wykazała skuteczność leczenia biologicznego u chorych z ZZSK z istotną poprawą w zakresie kryteriów klinicznych: BASDAI, VAS, jak i biochemicznych: hsCRP oraz OB. W zakresie oceny metabolizmu tryptofanu wykazano istotne statystycznie różnice w stężeniach tryptofanu oraz jego metabolitów pomiędzy grupą badaną a kontrolną – w szczególności: serotoniny, kinureniny i kwasu chinolinowego, stwierdzając trzykrotnie wyższe stężenie kwasu chinolinowego, dwukrotnie wyższe kinureniny i ośmiokrotnie niższe serotoniny w osoczu pacjentów w odniesieniu do populacji ogólnej.

Doktorantka nie wykazała jednak zależności pomiędzy stężeniami tryptofanu i jego metabolitów a aktywnością kliniczną choroby oraz laboratoryjnymi markerami stanu zapalnego. Nie wykazała także wpływu leczenia inhibitorami TNF- α na metabolizm tryptofanu u chorych z ZZSK.

W drugiej części pracy – opublikowanej jako oddzielny artykuł w czasopiśmie *Reumatologia* – Doktorantka badała zależność osi tryptofanu w kontekście aktywności choroby i leczenia anty-TNF u chorych na RZS. W tej części badania Doktorantka poddała ocenie trzydziestu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, spełniających kryteria Narodowego Funduszu Zdrowia kwalifikacji do programu leczenia biologicznego, tj. rozpoznania RZS wg ACR/EULAR,

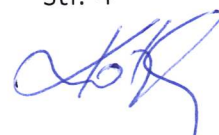
wysokiej aktywności choroby (wartość DAS28 > 5,1 stwierdzonej dwukrotnie w okresie 1–3 miesięcy) oraz nieskuteczności wcześniejszego leczenia co najmniej dwoma ksLMPCh.

Okres obserwacji chorych wynosił 6 miesięcy. W trakcie badania u pacjentów oceniano aktywność choroby, markery stanu zapalnego (CRP, OB), stężenia tryptofanu, jego metabolitów: serotoniny i kinureniny w surowicy oraz stosunek kinureniny do tryptofanu – będący miarą aktywności enzymu IDO.

Po 6-miesięcznym leczeniu inhibitorem TNF doszło u chorych do istotnego zmniejszenia aktywności choroby, wyrażającego się istotną redukcją wskaźników aktywności choroby oraz ich laboratoryjnych i klinicznych komponent.

Doktorantka zaobserwowała u pacjentów z RZS, w porównaniu do grupy kontrolnej, zmieniony metabolizm tryptofanu. Grupa ta charakteryzowała się również istotnie statystycznie niższym stosunkiem kinureniny do tryptofanu, co wskazuje na zmniejszoną aktywność enzymu IDO w tej jednostce chorobowej. W surowicy chorych wykazano około trzykrotnie niższe stężenie serotoniny, jednak stężenia tryptofanu i kinureniny u osób badanych nie różniły się w porównaniu do osób zdrowych. Dodatkowo stężenia tryptofanu, kinureniny i serotoniny nie korelowały z markerami stanu zapalnego. Doktorantka nie stwierdziła występowania zmian proporcji stężeń kinureniny do tryptofanu po leczeniu inhibitorami TNF- α , pomimo uzyskania

Doktorantka wykazała zmiany w przemianach tryptofanu u chorych na RZS, m.in. niższy stosunek kinureniny do tryptofanu, sugerujący obniżoną aktywność IDO (indoleamino-2,3-dioksygenazy) oraz trzykrotnie niższe stężenia serotoniny w surowicy w porównaniu do grupy kontrolnej. Pomimo wyraźnej poprawy klinicznej po 6 miesiącach leczenia nie odnotowano



Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Joanny Witoszyńskiej-Sobkowiak

istotnych zmian w metabolizmie tryptofanu.

W trzeciej publikacji – pracy przeglądowej – Doktorantka przeanalizowała dostępne dane z piśmiennictwa dotyczące roli szlaku kinureninowego w chorobach reumatycznych.

Całość pracy stanowi nowatorską i bardzo spójną analizę przemian metabolicznych tryptofanu oraz jego metabolitów w kontekście przewlekłego zapalenia występującego w chorobach reumatycznych. Praca prezentuje wysoki poziom naukowy, łączy zagadnienia reumatologii, biochemii i psychiatrii w interdyscyplinarnym ujęciu. Jest jedną z niewielu prób analizy złożonej osi przemian amin aromatycznych i powstałych z nich amin biogennych pełniących funkcję neuroprzekaźników.

Przedstawioną mi do recenzji pracę oceniam bardzo wysoko. Na uwagę zasługuje nieszablonowy wybór tematu badawczego z pogranicza reumatologii, biochemii i psychologii klinicznej. Jest to jedna z niewielu prób oceny złożonej osi amin aromatycznych i powstałych w efekcie ich przemian amin biogennych pełniących rolę neuroprzekaźników w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Na szczególne uznanie zasługuje interdyscyplinarność i holistyczne podejście syntetyzujące opisujące zmiany metabolizmu aminokwasów w kontekście zmian aktywności stanu zapalnego (mierzonego tutaj jako aktywność choroby). Cenną wartością dodaną tej pracy jest próba określenia bezpośredniego wpływu jednej z najpotężniejszych cytokin prozapalnych – TNF-alfa – na te procesy i ocena, w jaki sposób eliminacja tej cytokiny w ustroju może potencjalnie modulować aktywność przemian osi tryptofanowej.

Materiał doktoratu został opublikowany w postaci cyklu trzech artykułów, na tym etapie poddany rygorystycznej ocenie – stąd też nie dostrzegłem uchybień formalnych. Jedyną rzeczą o technicznym charakterze było zastosowanie starego tłumaczenia nazwy EULAR – od kilku lat obowiązuje nowe. Co oczywiście w żaden sposób nie wpływa na bardzo dobrą ocenę tej pracy.

Podsumowanie

Rozprawa doktorska lek. Joanny Witoszyńskiej-Sobkowiak pt. *„Wpływ stanu zapalnego na metabolizm tryptofanu w przewlekłych chorobach reumatycznych”* spełnia wszystkie zwyczajowo przyjęte kryteria stawiane tego typu rozprawom oraz spełnia ustawowo

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Joanny Witoszyńskiej-Sobkowiak

przewidziane wymagania stawiane rozprawom doktorskim, w tym określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. oraz art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym.

W związku z powyższym mam zaszczyt i przyjemność wnioskować do Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie Pani Joanny Witoszyńskiej-Sobkowiak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku,

Prof. dr hab. n. med. Przemysław Kotyla

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych
Reumatologii i Immunologii Klinicznej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
prof. dr hab. n. med. i n. o zdrowiu
Przemysław J. Kotyla