

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

Lublin 16.04.2025

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. Joanny Witoszyńskiej-Sobkowiak

z tytułu

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

Promotorem pracy jest Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Dorota Sikorska
z Kliniki Reumatologii, Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Lek. Joanna Witoszyńska-Sobkowiak jako osiągnięcie naukowe przedstawiła cykl publikacji powiązanych tematycznie, pod wspólnym tytułem **„Wpływ stanu zapalnego na metabolizm tryptofanu w przewlekłych chorobach reumatycznych”**.

W skład cyklu wchodzi trzy publikacje, w tym dwie prace oryginalne opublikowane w latach 2023-2024 i jedna praca poglądowa opublikowana w 2023 r. Wszystkie prace zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach.

Udział Doktorantki, w poszczególnych pracach składających się na osiągnięcie naukowe został oszacowany na wysoki i stanowi 70%. We wszystkich pracach lekarz Joanna Witoszyńska-Sobkowiak 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, przygotowaniu manuskryptu, interpretacji wyników badań, przygotowaniu piśmiennictwa, przeprowadzeniu dyskusji nad wynikami, formułowaniu wniosków końcowych i przygotowaniu prac do publikacji.

Chr

Summaryczny Impact Factor (IF) publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego według listy JCR wynosi **7,2**, a suma punktów za publikacje według listy **MNiSW** wynosi **240 pkt.** Te naukometryczne parametry monotematycznego cyklu publikacji stanowiącego pracę doktorską oceniam wysoko. Świadczy to, o dojrzałości naukowej Doktorantki.

Ocena merytoryczna

Przewlekłe schorzenia reumatyczne są bardzo heterogenną grupą chorób. Wciąż nie do końca są poznane szlaki patogenetyczne wpływające na etiopatogenezę, przebieg kliniczny, szereg objawów współistniejących, jak i odpowiedź na leczenie w przewlekłych chorobach zapalnych stawów. Podejmowane są próby odpowiedzi na pytanie, dlaczego jedna grupa pacjentów odpowiada na leczenie przeciwrheumatyczne, a inna mimo stosowanej terapii wykazuje nadal wysoką aktywność choroby i ciężki przebieg. Znalezienie nowych szlaków metabolicznych odgrywających istotną rolę w patogenezie chorób zapalnych stawów czy predyktorów gorszej i lepszej odpowiedzi na stosowane terapie mogłoby rozwiązać wiele problemów dotyczących przebiegu i aktywności choroby, a tym samym pomóc znaleźć nowe opcje terapeutyczne.

W swojej rozprawie doktorskiej, lekarz Joanna Witoszyńska-Sobkowiak zajęła się poszukiwaniem, nowych szlaków i substancji, których metabolizm może istotnie wpływać na proces zapalny, jak i na stosowane terapie. Doktorantka postanowiła zbadać jak wpływa stan zapalny na metabolizm tryptofanu i aktywność szlaku kynureninowego w przewlekłych chorobach zapalnych stawów. Wg danych z literatury zwiększenie metabolizmu tryptofanu poprzez szlak kynureninowy stwierdzane jest w wielu chorobach o podłożu autoimmunologicznym. Wykazano, że w przewlekłych chorobach zapalnych, w wyniku działania cytokin prozapalnych, enzym indoloamino-2-3 dioksygenaza (IDO) jest nadmiernie aktywowany, co powoduje zwiększony metabolizm tryptofanu poprzez szlak kynureninowy. Zarówno enzym IDO jak i metabolity kwasu kynureninowego wpływają na komórki układu odpornościowego, wywierając działanie immunosupresyjne, zmniejszając stan zapalny. Jednak rola zaburzeń metabolizmu tryptofanu w chorobach zapalnych stawów nie jest dokładnie poznana i kontrowersyjna. Istnieje niewiele doniesień, że w chorobach reumatycznych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), osteoporoza czy choroba zwyrodnieniowa stawów, może dochodzić do nadmiernej aktywacji metabolitów kwasu kynureninowego, poprzez nadmierną aktywację IDO pod wpływem cytokin prozapalnych. Ponadto zwiększenie metabolizmu tryptofanu poprzez szlak kynureninowy w przewlekłych chorobach zapalnych,

zmniejsza dostępność tryptofanu do produkcji serotoniny, co może w istotny sposób wpływać na obniżenie nastroju jak i rozwój depresji tak często spotykanych w przewlekłych chorobach reumatycznych.

Lek Joanna Witoszyńska-Sobkowiak w swoim cyklu publikacji stanowiącym rozprawę doktorską zajęła się oceną wpływu stanu zapalnego na metabolizm tryptofanu w przewlekłych chorobach reumatycznych, a w szczególności w RZS i ZZSK. Ponadto postanowiła ocenić wpływ leczenia biologicznego inhibitorami TNF-alfa na metabolizm tryptofanu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Dokonała również analizy związku pomiędzy aktywnością ZZSK i RZS, markerami stanu zapalnego, objawami depresji oraz stężeniami tryptofanu i produktów jego metabolizmu (serotoniny, kynureniny i kwasu chinolinowego). W mojej opinii, zajęcie się przez Doktorantkę, tak istotnym problemem klinicznym jest wysoce nowatorskie. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że w literaturze niewiele jest doniesień oceniających wpływ leków biologicznych na aktywność szlaku kynureninowego w przewlekłych chorobach zapalnych stawów.

Kolejnym bardzo istotnym zagadnieniem jest próba zbadania czy na zmieniony metabolizm tryptofanu wpływa stan psychiczny pacjentów z przewlekłymi chorobami zapalnymi stawów, dodatkowo do istniejącego procesu zapalnego.

Założenia i cele pracy omówione powyżej zostały przedstawione jasno i konkretnie.

Szczegółowy zakres badań:

W pracy rozpoczynającej cykl publikacji, pt: „Treatment of ankylosing spondylitis with TNF-alfa inhibitors does not affect serum levels of tryptofan metabolites” Doktorantka postanowiła ocenić wpływ leczenia inhibitorami TNF-alfa na metabolizm tryptofanu u czterdziestu pacjentów na ZZSK. Dodatkowo oceniła związek pomiędzy aktywnością choroby, markerami stanu zapalnego, objawami depresji oraz stężeniami w surowicy tryptofanu i produktów jego metabolizmu. Bardzo, mocną stroną pracy jest wykorzystanie grupy kontrolnej dwudziestu zdrowych ochotników z populacji ogólnej. Doktorantka wykazała, że mimo wyższych stężeń tryptofanu i jego metabolitów u chorych na ZZSK, nie stwierdzono istotnej klinicznie korelacji z aktywnością kliniczną i laboratoryjną choroby, jak również wpływu leczenia inhibitorami TNF-alfa na metabolizm tryptofanu. Lekarka Joanna Witoszyńska-Sobkowiak podkreśla, że chociaż zwiększona produkcja cytokin prozapalnych w przewlekłych chorobach zapalnych reumatycznych powoduje nadmierną ekspresjęIDO, dostępne wyniki badań potwierdzające upośledzony metabolizm tryptofanu u chorych na

ZZSK są nieliczne. Kandydatka skupia się również na depresji, która tak często towarzyszy chorym na ZZSK. Być może jednym z mechanizmów jest zmiana metabolizmu tryptofanu, z produkcji serotoniny na wytwarzanie kynurenin i nasilenie objawów depresji, co jest podkreślone w omawianej pracy. Chociaż, Doktorantka wykazała, że po leczeniu biologicznym istotnie zmniejszyła się liczba chorych z depresją, jednak grupy pacjentów nie różniły się stężeniem badanych metabolitów tryptofanu. Praca mimo, że nie wykazała wpływu leczenia inhibitorami TNF-alfa na szlaki metabolizmu tryptofanu u chorych na ZZSK, ma jednak bardzo istotne znaczenie naukowe i badawcze, gdyż otwiera drogę do poszukiwania innych mechanizmów zapalnych być może związanych z aktywacją IDO, jak i rolę w patogenezie depresji u chorych z przewlekłymi chorobami zapalnymi. Wymagane są dalsze badania nad pogłębieniem wiedzy wpływu leczenia biologicznego na szlak kynureninowy u chorych na ZZSK jak i na rozwój depresji, często towarzyszącej tej chorobie.

Kolejna praca pt: „Tryptofan metabolism via the kynurenine pathway in selected rheumatic diseases: A review of the literature” jest pracą poglądową, będącą doskonałym wstępem do dalej omawianych zagadnień. Doktorantka bardzo szczegółowo omawia wpływ szlaku kynureninowego na układ immunologiczny oraz jego rolę w przewlekłych chorobach reumatycznych. Podkreśla, iż w RZS dochodzi do zwiększenia stosunku kynurenina/tryptofan w błonie maziowej stawów. Jednak hipotezy te są trudne do wytłumaczenia. Wciąż pozostaje wiele niejasności. Z jednej strony zwiększona aktywność IDO aktywuje proces zapalny, a z drugiej strony w warunkach stanu zapalnego enzym ten pełni rolę w hamowaniu odpowiedzi immunologicznej. W swoim artykule, Kandydatka podkreśla także rolę wpływu szlaku kynureninowego na metabolizm kostny i różnokierunkowe procesy kostne. Zagadkowe działanie wpływu metabolizmu tryptofanu w obliczu procesu zapalnego zarówno na układ odpornościowy jak i na układ kostny stanowią duże wyzwanie do dalszych kontynuacji tych interesujących badań naukowych.

W ostatniej pracy pt: „The kynurenine pathway in patients with rheumatoid arthritis during tumor necrosis factor alpha inhibitors treatment” Doktorantka postanowiła zbadać wpływ leczenia inhibitorami TNF-alfa na metabolizm tryptofanu i jego metabolitów w grupie trzydziestu chorych na RZS. Mimo sprzecznych danych z literatury, Kandydatka stwierdziła zmniejszenie stosunku kynureniny do tryptofanu co świadczy o niższej aktywności IDO u chorych na RZS. Również, nie wykazała wpływu leczenia inhibitorami TNF-alfa na metabolizm tryptofanu szlakiem kynureninowym, co wymaga dalszych badań i poszukiwania

innych bardziej złożonych mechanizmów zapalnych jak i dodatkowych czynników jak dieta, mikroflora bakteryjna, być może współistniejące choroby zapalne jelit czy infekcje.

Do istotnych osiągnięć naukowych monotematycznego cyklu publikacji stanowiącego rozprawę doktorską lekarz Joanny Witoszyńskiej-Sobkowiak należy zaliczyć: podjęcie wyzwania i trudu, budzącego bardzo duże kontrowersje wpływu metabolizmu tryptofanu na szlaki zapalne, odpowiedź na leczenie oraz rozwój depresji w tak ciężkich chorobach zapalnych stawów jakimi są RZS i ZZSK. Temat pracy dotyczy istotnego aspektu badawczego i naukowego, daje drogę do poznania nowych szlaków patogenetycznych w przebiegu przewlekłych chorób zapalnych i wpływu terapii biologicznych na wspomniane szlaki. Ograniczeniem badania mogą być zbyt małe grupy pacjentów, więc proponowałabym kontynuować pracę na większej liczbie chorych. Sugerowałabym, rozszerzenie badań o ocenę jakości życia pacjentów na RZS i przeprowadzenie badań psychologicznych. Badania, te mogłyby wyjaśnić, czy na zmieniony metabolizm tryptofanu wpływa stan psychiczny pacjentów chorych na RZS bardziej niż proces zapalny. Mogłoby to wyjaśnić brak zmian w stosunku kynureninowo/tryptofanowym u chorych na RZS po leczeniu inhibitorami TNF-alfa, pomimo remisji choroby. Nowatorstwo pracy doktorskiej, wiąże się z faktem, iż niewiele jest doniesień w literaturze oceniających wpływ inhibitorów TNF-alfa na aktywność szlaku kynureninowego w reumatoidalnym zapaleniu stawów i zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa.

Sugerowałabym na końcu pracy sformułować wnioski, które w mojej opinii całkowicie odpowiadają założeniom rozprawy doktorskiej. W zakładce skróty należałoby poprawić rozszerzenie nazewnictwa EULAR, co w tekście pracy widnieje prawidłowo.

Podsumowując, w przedstawionej mi do recenzji pracy doktorskiej lekarz Joanny Witoszyńskiej-Sobkowiak, 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 naukowych, które być może w przyszłości będą miały odzwierciedlenie w praktyce klinicznej. Praca stanowi bardzo duże wyzwanie badawcze i doskonale wprowadzenie do kontynuacji tematyki jak wpływa proces zapalny i terapia biologiczna na skomplikowane szlaki metaboliczne tryptofanu. Omawiane prace świadczą o dużej wiedzy i doświadczeniu Doktorantki w zakresie omawianych zagadnień. Lekarz Joanna Witoszyńska-Sobkowiak 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.

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 Kapituły Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie lekarz Joanny Witoszyńskiej-Sobkowiak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z uwagi na nowatorski i innowacyjny charakter rozprawy doktorskiej i podjęcie się trudu wytłumaczenia wpływu stanu zapalnego i stosowanych terapii na tak skomplikowane szlaki metaboliczne tryptofanu w kluczowych chorobach zapalnych stawów jak RZS i ZZSK, jednocześnie składam wniosek o wyróżnienie recenzowanej pracy doktorskiej.

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


Dr hab. n. med. Ewa Wielosz, prof. UML
specjalista internista
specjalista reumatolog
1358884