

Recenzja rozprawy doktorskiej

Imię i nazwisko kandydata: lek. Magdalena Bagrowska

Tytuł rozprawy doktorskiej: Ocena układu kinureninowego w twardzinie układowej

Promotor: Prof. dr hab. med. Otylia Kowal-Bielecka

1. Wartość naukowa rozprawy

a. Oryginalność badań:

W przedstawionej rozprawie doktorskiej podjęto się oceny aktywności układu kinureninowego w populacji chorych na twardzinę układową (TU). Przeprowadzono szczegółową analizę zależności pomiędzy badanymi metabolitami szlaku kinureninowego a klinicznymi i laboratoryjnymi parametrami choroby.

Niniejsza praca stanowi zarówno potwierdzenie dotychczasowych, nielicznych badań obejmujących znaczenie układu kinureninowego w patogenezie TU, a także istotnie rozszerza obecny stan wiedzy. Wyniki przeprowadzonych badań, wskazują, że oznaczanie metabolitów szlaku kinureninowego może pomóc w ocenie przebiegu klinicznego TU i obecnych powikłań narządowych, przy czym stosunek tryptofanu do kinureniny (wskaźnik T/K) może mieć większą wartość w monitorowaniu choroby w porównaniu z pomiarem pojedynczych metabolitów tryptofanu. Wykazanie przez autorów niniejszej pracy, zależności pomiędzy większymi stężeniami kinureniny i niższą wartością wskaźnika T/K stanowi oryginalną obserwację, nie raportowaną w dotychczas opublikowanym piśmiennictwie.

b. Wartość naukowa rozprawy:

Szczególną wartością niniejszej dysertacji jest kompleksowa ocena układu kinureninowego u chorych na TU oraz wykazanie szeregu istotnych zależności pomiędzy stężeniem stabilnych metabolitów tryptofanu w surowicy a aktywnością, stopniem zaawansowania choroby oraz obecnością powikłań narządowych. Grupa badana składała się z 72 osób chorych na TU oraz 31 osób zdrowych w kontroli. U pacjentów z twardziną układową odnotowano zwiększoną aktywność układu kinureninowego, czego odzwierciedleniem były podwyższone stężenia kinureniny i 3-hydroksykinureniny oraz obniżony wskaźnik T/K we krwi chorych na twardzinę układową w porównaniu z grupą kontrolną.

Niniejsza praca niesie za sobą implikacje kliniczne:

- Wykazane przez autorów zależności pomiędzy wyższymi stężeniami kinureniny a obecnością śródmiąższowej choroby płuc (ś.ch.p.) oraz większym zakresem zmian skórnych, wskazują, że wyższe stężenia kinureniny u chorych na TU mogą korelować ze stopniem zaawansowania choroby oraz stanowić potencjalny czynnik niekorzystnego rokowania.
- Dodatkowo stwierdzony związek pomiędzy wyższym stężeniem 3-hydroksykinureniny we krwi a występowaniem nadciśnienia płucnego oraz wyższymi wartościami skurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej, sugeruje związek układu kinureninowego z rozwojem nadciśnienia płucnego w przebiegu TU. Oznaczanie stężenia 3OH-kinureniny

może okazać się przydatne w monitorowaniu tego ciężkiego powikłania związanego z wysoką śmiertelnością.

Lek. med. Magdalena Bagrowska włożyła ogromny wysiłek i zaangażowanie w realizację projektu badawczego prowadzonego w ramach współpracy z Europejską Grupą ds. Twardziny Układowej (EUSTAR). Doktorantka, w staranny sposób zaplanowała i przeprowadziła badanie pod kierunkiem Pani prof. dr hab. med. Otylii Kowal Bieleckiej. Wyniki przeprowadzonych badań mogą mieć istotne znaczenie nie tylko dla lepszego poznania patogenezы TU, ale również otwierają pole do jakże potrzebnych, dalszych badań, które mogą przyczynić się do poprawy monitorowania przebiegu choroby, identyfikacji grup ryzyka powikłań oraz lepszego poznania nowych szlaków metabolicznych o potencjale terapeutycznym.

2. Wartość merytoryczna rozprawy
(ocena poprawności formułowania problemów i hipotez oraz zastosowanych metod i narzędzi badawczych, trafności doboru źródeł)

Przedstawiona do oceny praca zawiera wszystkie niezbędne elementy, w tym dokładny opis stosowanej metody badawczej. Tematyka badawcza jest przedstawiona w sposób zrozumiały i wyczerpujący. Na wysoką ocenę zasługuje wprowadzenie teoretyczne dysertacji, które w wyczerpujący i dobrze uporządkowany sposób prezentuje podejmowaną problematykę badawczą. Pracę wspiera obszerna literatura cytowana (186 pozycji), która uwzględnia najnowsze publikacje o międzynarodowym zasięgu. Dobór metodologii i narzędzi badawczych jest odpowiedni do założonych celów badawczych. Analiza danych została zaplanowana w sposób przemyślany i logiczny. Uzyskane wyniki zostały wnikliwie opracowane, a także zilustrowane graficznie. Autorka logicznie łączy dane literaturowe z wynikami badań własnych oraz na tej podstawie prowadzi w sposób odpowiedni dyskusję i formułuje właściwe wnioski.

3. Poprawność redakcyjna rozprawy

Rozprawa została podzielona tematycznie na rozdziały, które stanowią spójną całość. Generalnie praca jest napisana poprawnie językowo i stylistycznie.

4. Uwagi krytyczne

- Oprócz chorób autoimmunizacyjnych, zaobserwowano zmiany stężeń metabolitów tryptofanu także w przebiegu innych schorzeń: neurologicznych, nowotworowych, depresji, zaburzeń metabolicznych (cukrzyca) oraz przewlekłej choroby nerek (PchN). Dodatkowo wykazano potencjalny wpływ leków (inhibitorów układu RAA) na stosunek kinureniny do tryptofanu u pacjentów z PchN z lub bez cukrzycy (Cernaro V i wsp. 2020). Kryteria wykluczenia z badania przedstawione (w rozdziale Materiał i Metody) obejmowały: aktywną infekcję, nowotwór, poważne schorzenia ze strony innych układów i narządów nie związane z TU oraz ciążę. Nasuwa się pytanie, czy w procesie kwalifikacyjnym uwzględniano wszystkie empirycznie istotne choroby współistniejące oraz leki mogące mieć wpływ na stężenie badanych metabolitów tryptofanu.

- Doktorantka ostrożnie interpretuje uzyskane wyniki w odniesieniu do dostępnych badań, brakuje mi jednak w dyskusji omówienia ograniczeń badania.
- W ramach wniosku nr 2, stwierdzenie zależności pomiędzy wyższym stężeniem kinurenin i/lub niższymi wartościami wskaźnika T/K a wyższymi wartościami parametrów zapalnych (OB i CRP) może potwierdzać potencjalny związek aktywności układu kinureninowego z aktywnością twardziny układowej. Natomiast zależność pomiędzy krótszym czasem trwania TU a niższym wskaźnikiem T/K, nie wydaje się jednoznacznie wskazywać na (może jedynie sugerować) związek pomiędzy zwiększoną aktywnością układu kinureninowego a aktywnością choroby. We wczesnym okresie TU obserwuje się większą dynamikę choroby i zwiększone ryzyko rozwoju powikłań narządowych, jednakże dotyczy to w szczególności pacjentów z uogólnioną postacią choroby, którzy stanowili mniejszość w grupie badanej.

5. Ocena końcowa

Ja, niżej podpisany stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska Magdaleny Bagrowskiej **spełnia** warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. Dz. U. z 2017 r. poz. 1789.) oraz art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r., poz. 1669 z późn. zm.). Drobne uwagi krytyczne nie mają wpływu na **wysoką ocenę** rozprawy, a istotność opisywanych wniosków, popartych przemyślaną procedurą badawczą, w mojej opinii, **stanowi** podstawę do **wyróżnienia** pracy doktorskiej Magdaleny Bagrowskiej.

.....20.10.2023.....
data sporządzenia recenzji

.....*Bogdan Bofko*.....
podpis recenzenta