

Warszawa, 28.08.2023



Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska
Klinika Wczesnego Zapalenia Stawów
Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii
i Rehabilitacji w Warszawie



RPW/7394/2023
Data: 2023-08-31
UMB

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Bagrowskiej PT. „Ocena układu kinureninowego w twardzinie układowej”

Znaczenie podjętych badań

Twardzina układowa jest autoimmunologiczną zapalną chorobą reumatyczną, w której nadal istnieją duże opóźnienia diagnostyczne a zmiany śródmiąższowe w płucach prowadzące do włóknienia są przyczyną przedwczesnych zgonów pacjentów. Wykrycie wczesnych zmian w płucach oraz typowanie chorych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji daje większe szanse na spowolnienie tego procesu poprzez zastosowane leczenie.

W ostatnich latach prowadzi się szereg badań oceniających znaczenie metabolitów szlaku kinureninowego w różnych chorobach, wykazując jego aktywację przez cytokiny zapalne, m. in. podkreślając potencjalne ich wykorzystanie jako nowych biomarkerów depresji.

Doktorantka podjęła się oceny znaczenia układu kinureninowego w twardzinie układowej i potencjalnego wykorzystania wybranych metabolitów jako markerów monitorujących przebieg tej choroby, co jest niezwykle ważne.

Struktura rozprawy i ocena formalna.

Praca ma formę monografii, zawierającej się na 134 stronach (wraz z załącznikami) i obejmuje streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz publikacji, wprowadzenie, wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję i podsumowanie głównych wyników i wnioski, wykaz skrótów i piśmiennictwo. Praca zawiera 18 rycin i 13 tabel.

Układ pracy jest typowy dla rozpraw doktorskich.

Ocena merytoryczna rozprawy.

Wstęp.

Doktorantka bardzo szczegółowo we wstępie prawie na 30 stronach opisała definicję, epidemiologię, obraz kliniczny, diagnostykę i leczenie twardziny układowej. Na kolejnych 10 stronach szczegółowo opisała szlak metaboliczny tryptofanu, ze szczególnym uwzględnieniem jego roli w patogenezie twardziny układowej.

Doktorantka umiejętnie dobrała zakres opisanej tematyki, z logiczną konstrukcją. Wstęp jest dobrze skomponowany i wyważony pod względem szczegółowości omawianych treści.

Cele.

Cel pracy został jasno sformułowany z postawieniem 8 pytań badawczych, będących celem przeprowadzonych badań i ich analizy.

Wyniki.

Wyniki opisano na 11 stronach z podziałem na 5 rozdziałów.

Do najważniejszych wyników w mojej ocenie jest wykazanie, że wskaźnik tryptofan/kinurenina (T/K) wskazujący na zwiększoną syntezę kinureniny lub większe zużycie tryptofanu może mieć potencjalne większe znaczenie jako marker monitorowania przebiegu choroby niż pojedyncze metabolity układu kinureninowego. Układ kinureninowy może mieć też znaczenie w patogenezie śródmiąższowej choroby płuc i rozwojem nadciśnienia płucnego w przebiegu twardziny układowej, a w przyszłości być celem terapeutycznym dla tej choroby.

Dyskusja.

Znaczenie podjętych badań przez doktorantkę dyskusja bardzo rzetelnie analizuje uzyskane wyniki własnego badania z wynikami opublikowanymi dotychczas w piśmiennictwie światowym. Brak często odmiennych wyników w uzyskanych przez doktorantkę w porównaniu do opublikowanych oraz jednocześnie również różnorodne wyniki w dostępnych publikacjach świadczą o konieczności dalszego pogłębiania wiedzy na temat roli szlaku kinureninowego w twardzinie układowej

Podsumowanie.

W mojej ocenie rozprawa doktorska lek. Magdaleny Bagrowskiej jest wartościowym opracowaniem naukowym ważnego i nadal dobrze niezbadanego problemu badawczego jakim jest rola szlaku kinureninowego w twardzinie układowej. Od wielu lat prowadzone są badania w innych dziedzinach medycyny ze względu na fakt, że metabolity pośrednie szlaku kinureninowego wywierają wpływ na takie procesy i zjawiska jak: proliferacja komórek, regulacja anty- i prooksydantów, ekscytotoksyczność, neurodegradacja czy procesy zapalne. Wiele kinurenin jest neuroaktywnych, modulujących neuroplastyczność i/lub wywierających działanie neurotoksyczne częściowo poprzez ich wpływ na sygnalizację receptora NMDA i neuroprzebieżnictwo glutaminergiczne, stąd wiele badań z zakresu psychiatrii i neurologii. W ostatnich latach u pacjentów otyłych i związanych z otyłością zaburzeń metabolicznych, takich jak miażdżyca i cukrzyca typu 2,

odnotowano brak równowagi w metabolizmie tryptofanu i podwyższony poziom krążących szkodliwych kinurenin.

Przygotowana rozprawa doktorska świadczy o tym, że Doktorantka wykazuje się ogólną wiedzą teoretyczną w zakresie prowadzonych badań, opanowała szereg technik badawczych i metod analitycznych, potrafi sprawnie prowadzić badania naukowe oraz sprawnie prezentować i dyskutować ich wyniki.

Uwagi recenzenta.

Z obowiązku przedstawiam też moje uwagi, które nie umniejszają wartości tej rozprawy doktorskiej.

W przyszłości warto zebrać większą grupę chorych na twardzinę i odrębnie przeanalizować chorych z twardziną ograniczoną i twardziną uogólnioną, gdyż obraz kliniczny i występujące autoprzeciwiata w tych dwóch typach twardziny układowej są nieco odmienne i ciekawa jestem czy są między tymi grupami różnice w metabolizmie tryptofanu.

Warto też o dobranie większej grupy kontrolnej osób zdrowych co pozwoli na swobodniejszą analizę danych.

Z racji własnego zainteresowania warto by było przeanalizować chorych na obecność lęku i depresji, i korelacji z obrazem klinicznym twardziny. Wiele badań wskazuje, że metabolity szlaku kinureninowego mogą w przyszłości stać się biomarkerami depresji, a depresja mając podłoże zapalne wpływa na przebieg zapalnych chorób reumatycznych i odwrotnie.

Wniosek końcowy.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarz Magdaleny Bagrowskiej odpowiada wymaganiom stawianym na stopień doktora nauk medycznych i 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 póź. zm.).

Uważam, że w związku z nowatorskim charakterem badań prowadzonych przez lekarz Magdalenę Bagrowską, u chorych z twardziną układową, praca doktorska zasługuje na wyróżnienie.

W związku z tym zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, o dopuszczenie lekarz Magdaleny Bagrowskiej do dalszych etapów przewodu doktorski

Prof. dr hab. med.
Brygida Kwiatkowska
REUMATOLOG
4289142

Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska