

Kraków, 24. września 2024 r.

Dr hab. n. med. Mateusz Jagła  
Katedra Pediatrii UJCM  
Klinika Chorób Dzieci  
Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie  
ul. Wielicka 265, 30-663 Kraków

**Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Magdaleny Kaczor pt.  
„Wpływ leczenia empagliflozyną na przebieg glikogenozy 1b”**

Glikogenoza typu 1b (GSD 1b) jest ultraradką chorobą genetyczną spowodowaną mutacjami w genie *SLC37A4*. Obok zaburzeń metabolicznych towarzyszy jej przewlekła neutropenia oraz zaburzenia funkcji neutrofilii prowadzące do nawracających zakażeń i przewlekłych stanów zapalnych. Od czasu wyjaśnienia mechanizmu dysfunkcji neutrofilii w GSD 1b w 2019 roku inhibitory SGLT2 budzą zainteresowanie jako potencjalna opcja terapeutyczna. Opublikowane dane potwierdzają, że empagliflozyna ma korzystny wpływ na liczbę i funkcję neutrofilii, co pozwala przerwać leczenie G-CSF lub znacząco zmniejszyć jego dawkę. Leczenie empagliflozyną wciąż jednak ma charakter terapii eksperymentalnej, poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*), dlatego dalsze gromadzenie danych o skuteczności i bezpieczeństwie tej terapii jest bardzo istotne.

Wybór tematu pracy doktorskiej Pani lek. Magdaleny Kaczor jest w pełni uzasadniony. Doktorantka reprezentuje wiodący ośrodek leczenia chorób rzadkich i ultraradkich, posiadający w swojej opiece największą liczbę dzieci z GSD 1b w Polsce. Dlatego temat wybrany przez lek. Magdalenę Kaczor, poza walorami poznawczymi, ma także bardzo istotny aspekt kliniczny.

Na rozprawę doktorską składa się monotematyczny cykl czterech artykułów, z których trzy są indeksowane w bazie National Library of Medicine/Pubmed:

1. **Magdalena Kaczor**, Dorota Wesół-Kucharska, Milena Greczan, Dariusz Rokicki, Janusz Książyk. Przełom w leczeniu glikogenozy 1b? Klinika Pediatria, Vol 30 Neurometabolizm 2022: 6021- 6024. Punkty MNiSW: 5.00
2. **Magdalena Kaczor**, Milena Greczan, Karolina Kierus, Ewa Ehmke Vel Emczyńska-Seliga, Elżbieta Ciara, Barbara Piątosa, Dariusz Rokicki, Janusz Książyk, Dorota Wesół-Kucharska. Sodium-glucose cotransporter type 2 channel inhibitor: Breakthrough in the treatment of neutropenia in patients with glycogen storage disease type 1b? JIMD Rep. 2022 Mar 2;63(3):199-206. doi: 10.1002/jmd2.12278. PMID: 35433171; PMCID: PMC8995836. Punkty MNiSW: 5.00
3. **Kaczor M**, Malicki S, Folkert J, Dobosz E, Bryzek D, Chruścicka-Smaga B, Greczan M, Wesół-Kucharska D, Piątosa B Prof, Samborowska E, Madzio J, Książyk J, Vel Emczyńska E, Hajdacka M, Potempa J, Młynarski W, Rokicki D, Veillard F. Neutrophil functions in patients with neutropenia due to glycogen storage disease type 1b treated with empagliflozin. Blood Adv. 2024 Mar 26: blood advances.2023012403. doi: 10.1182/ bloodadvances. 2023 012403. PMID: 38531056. Impact factor: 7.5; Punkty MNiSW: 40.0
4. **Magdalena Kaczor**, Dorota Wesół- Kucharska, Milena Greczan, Karolina Kierus, Łukasz Kałużny, Monika Duś- Żuchowska, Ewa Ehmke vel Emczyńska, Elżbieta Ciara, Dariusz Rokicki, Janusz Książyk. Clinical characteristics and long-term outcomes of patients with glycogen storage disease type 1b: a retrospective multi-center experience in Poland. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2022;28(3):207-212. doi: 10.5114/pedm.2022.116115. PMID: 35620924; PMCID: PMC10214975. Punkty MNiSW: 70.00

Łączna wartość współczynnika oddziaływania IF wynosi 7,5 pkt. oraz 120 pkt. według wykazu czasopism naukowych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. We wszystkich publikacjach lek. Magdalena Kaczor jest pierwszą autorką (w jednej z publikacji wspólnie z innym autorem). Udział Doktorantki w przygotowaniu publikacji został potwierdzony stosowanymi oświadczeniami współautorów.

Rozprawa doktorska ma układ typowy. Na 80 stronach maszynopisu lek. Magdalena Kaczor zawarła wprowadzenie dotyczące glikogenozy typu 1b, opisała

trudności w leczeniu oraz przytoczyła nowe doniesienia związane z możliwą terapią inhibitorami SGLT2. Następnie zamieszczono streszczenia opublikowanych artykułów w języku polskim. Do powyższych dołączono streszczenie w języku angielskim, piśmiennictwo oraz kopie publikacji stanowiących rozprawę doktorską i oświadczenia współautorów.

We wstępie lek. Magdalena Kaczor przedstawiła w zarysie obecny stan wiedzy na temat glikogenozy typu 1b u dzieci. Podkreśliła przewlekły charakter tej choroby, brak leczenia przyczynowego i niską skuteczność G-CSF w leczeniu powikłań współistniejącej neutropenii. Uzasadniła również konieczność poszukiwania nowych opcji terapeutycznych opisując mechanizmy działania inhibitorów SGLT2 oraz wstępne doświadczenia związane ze stosowaniem empagliflozyny.

W dalszej części Doktorantka opisuje poszczególne prace opisując cele, materiał i metody, wyniki oraz wnioski z każdej z prac. Wszystkie prace zostały poddane ocenie przez niezależnych recenzentów w procesie publikacji, uzyskały pozytywne recenzje, dlatego ich wartość merytoryczna nie podlega dyskusji i mojej dodatkowej ocenie.

W artykule 1 (praca poglądowa) Doktorantka opisała mechanizm działania inhibitorów SGLT2 oraz podsumowała dotychczasowy stan wiedzy o dawkowaniu, skuteczności i bezpieczeństwie stosowania EMPA w glikogenozie typu 1b. W artykule 2 (praca oryginalna) lek. M. Kaczor wykazała zmniejszenie liczby zakażeń, ich częstotści oraz zmniejszenie objawów choroby zapalnej jelit u pacjentów leczonych EMPA w serii przypadków dzieci z GSD 1b. Nie stwierdzono jednak wpływu stosowanego leczenia na parametry wyrównania metabolicznego, m.in. stężenie glukozy, kwasu mlekowego, triglicerydów, cholesterolu całkowitego i aktywności transaminaz w surowicy. Wykazano nieznaczny wzrost mediany liczby neutrofilii w grupie otrzymującej EMPA co utrudniało ocenę skuteczności tego leczenia. Nie obserwowano objawów nieporządaných. Było to pierwsze doniesienie o stosowaniu tego leczenia w Polsce. Przeprowadzone badanie, jako eksperyment leczniczy, uzyskało stosowną zgodę właściwej komisji bioetycznej. W artykule nr 3 (praca oryginalna) opisano mechanizmy przeciwdrobnoustrojowych funkcji neutrofilii w GSD 1b m.in. takich jak żywotność, ruchliwość, wybuch tlenowy, chemotaksja, fagocytoza. Wykazano w nim m.in. poprawę większości funkcji przeciwdrobnoustrojowych neutrofilii w trakcie leczenia EMPA. Ponadto wykazano ujemną korelację między stężeniem 1,5-AG w osoczu a liczbą i funkcją neutrofilii, co sugeruje istotne znaczenie



1,5-AG w etiologii neutropenii w GSD 1b. W artykule nr 4 (praca oryginalna) opisano przebieg kliniczny kohort polskich dzieci z GSD 1b. W pracy Doktorantka niską skuteczność G-CSF w zapobieganiu częstym i ciężkim zakażeniom i szereg objawów niepożądanych tej terapii.

W dalszej części rozprawy Doktorantka przedstawia cele pracy. Celem pierwszorzędowym pracy było porównanie skuteczności leczenia czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) z empagliflozyną (EMPA) w leczeniu neutropenii spowodowanej GSD 1b. Cele drugorzędowe obejmowały charakterystykę populacji polskich dzieci chorych na GSD 1b, z uwzględnieniem obrazu klinicznego, badań biochemicznych i występowania powikłań.

Doktorantka oceniła wpływ leczenia empagliflozyną na przebieg kliniczny pediatrycznych pacjentów w GSD 1b, wykazując skuteczność i bezpieczeństwo tej terapii w badanej kohorcie. Mimo że są to wciąż doniesienia wstępne, autorka sprawnie wyjaśniła mechanizmy oraz efekty stosowanego leczenia, co stanowi istotny wkład w rozwój opieki nad tymi pacjentami.

Odnosząc się zawartej w rozprawie dyskusji i wniosków trudno polemizować ze stanowiskiem, że terapia G-CSF u pacjentów z GSD 1b jest niesatysfakcjonującą. Stosowanie EMPA w profilaktyce zakażeń u pacjentów z GSD 1b jest obiecujące, jednak ciągle pozostaje terapią *off-label*. Zaprojektowanie poprawnego metodologiczne badania klinicznego oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii w chorobach rzadkich jest jednak niezwykle trudne. W bazie *ClinicalTrials* zarejestrowano badanie EMPAtia (NCT04930627), którego współwykonawcą jest Doktorantka. Biorąc pod uwagę występowanie populacyjne GSD 1b rekrutacja zaplanowanych 20 pacjentów może być bardzo długa, a w skrajnych przypadkach nawet niemożliwa. Dla tego też, wartościowe są wyniki badań podstawowych i obserwacyjnych w tym. m.in. kliniczno-kontrolnych. Wykazana przez Doktorantkę poprawa liczby i funkcji neutrofilii jest istotna, jednak może być traktowana jedynie jako wtórny punkt końcowy ewentualnie biomarker skuteczności terapii. Twierdzenie, że „...najwłaściwszym będzie leczenie wszystkich chorych z GSD 1b EMPA zamiast G-CSF” jest dość kataryczne. Sama autorka w kolejnym akapicie dyskusji rozważa dołączenie preparatów G-CSF w określonych sytuacjach klinicznych. W dyskusji brakuje mi również większej ilości informacji o bezpieczeństwie stosowania empagliflozyny. W badaniu EMPAtia zakładano ocenę bezpieczeństwa stosowania



EMPA poprzez ciągle monitorowanie glikemii, Doktorantka nie przedstawiła jednak pozyskanych wyników. Jeśli jednak pomiar glikemii był pomiarem dyskretnym, biorąc pod uwagę ryzyko hipoglikemii podczas stosowania EMPA, sugerowałbym we wnioskach większą ostrożność.

Na podstawie uzyskanych wyników formułuje wnioski, które odpowiadają głównym celom rozprawy. Przede wszystkim Doktorantka wykazała bezpieczeństwo stosowania EMPA w leczeniu GSD 1b u dzieci. Skuteczność leczenia wyrażała się zmniejszeniem liczby zakażeń i objawów zapalenia jelit. Analiza obrazu klinicznego populacji dzieci polskich ma wartość naukową i edukacyjną dla każdego pediatry. Opublikowane w marcu 2024 roku rekomendacje międzynarodowej grupy ekspertów dotyczące stosowania empagliflozyny w glikogenozie typu 1b są zbieżne z wnioskami ujętymi w rozprawie doktorskiej lek. Magdaleny Kaczor, z zastrzeżeniem koniecznej rewizji stanowiska grupy ekspertów po 3-5 latach.

Recenzowane piśmiennictwo, choć nieliczne, w pełni odpowiada nowatorskiemu charakterowi poruszanej tematyki. Niewiele źródeł odnosi się do tego zagadnienia, co wynika z relatywnie niedawnych badań i wprowadzenia nowej terapii. Przegląd literatury obejmuje kluczowe prace o wysokiej wartości naukowej, zarówno pod kątem praktycznych wytycznych (pozycje 1-3), jak i badań eksperymentalnych (pozycje 4-6). Stwierdzam, że w bibliografii znajduje się duplikacja – pozycje 7 i 8 odnoszą się do tego samego artykułu, co należy poprawić, aby uniknąć zbędnych powtórzeń. Cytacje w pracy są sformatowane w stylu *Vancouver*, jednak występują pewne niespójności. W stylu *Vancouver* przed „et al.” nie stosuje się przecinka. Podsumowując dobór piśmiennictwa jest trafny i adekwatny do tematyki pracy, co świadczy o rzetelności przeprowadzonego przeglądu literatury. Drobne niedociągnięcia stylistyczne nie umniejszają wartości merytorycznej cytowanych źródeł ani całości pracy. Korekta tych elementów pozwoli jedynie poprawić spójność formalną, ale nie wpływa na jakość naukową analizy.

Rozprawa doktorska jest przygotowana poprawnie językowo. Z obowiązków recenzenta muszę zwrócić uwagę na drobne niedociągnięcia. Podsumowując, tekst zawiera kilka błędów typograficznych (np. strony 5, 10), błędów gramatycznych i drobne uchybienia stylistyczne, które można poprawić dla uzyskania lepszej czytelności i płynności.

Rozprawa doktorska lek. Magdaleny Kaczor to oryginalne opracowanie naukowe, aktualne tematycznie i dostarczające nowych danych klinicznych, które uzasadniają kontynuację badań w tym zakresie. Drobne uwagi i pytania nie mają wpływu na moją ocenę przedstawionej mi do recenzji rozprawy. Doktorantka odpowiedziała na zagadnienia postawione w celach pracy i wykazała się wiedzą teoretyczną w temacie badania oraz umiejętnością prowadzenia i realizacji pracy naukowej. Uzyskane wyniki mają znacznie nie tylko poznawcze, ale przede wszystkim praktyczne w codziennej opiece nad pacjentami z GSD typu 1b.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Magdaleny Kaczor pt. „Wpływ leczenia empagliflozyną na przebieg glikogenozy 1b” odpowiada merytorycznym i formalnym wymogom stawianym na stopień doktora nauk medycznych oraz spełnia warunki określone w art. 187 ust.1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz. 1668). W związku z tym wnioskuję do Rady Naukowej Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” o dopuszczenie lek. Magdaleny Kaczor do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

**Dr hab. Mateusz Jagła**  
*lekarski*  
specjalista pediatrii, neonatologii, pediatrii metabolicznej  
ultrasonografista (certyfikat PTU)  
2694476