



Białystok, 11 października 2024

**Opinia na temat rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. Magdaleny Kaczor**

zatytułowanej

Wpływ leczenia empagliflozyną na przebieg glikogenozy 1b

Opinię niniejszą sporządziłem w związku z powołaniem mnie na recenzenta w/w rozprawy przez Radę Naukową Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie (uchwała z dn. 16 maja 2024).

Lek. Magdalena Kaczor, będąca obecnie pracownikiem Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych Instytutu, kierowanej przez Dr Dariusza Rokickiego, zrealizowała rozprawę w tej właśnie jednostce, pod merytorycznym kierunkiem i nadzorem panów: prof. Janusza Książyka i dr Dariusza Rokickiego.

Wybór tematu przez Doktorantkę jest bardzo ugruntowany, sensowny z punktu widzenia poznawczego i naukowo-badawczego, ale również ambitny z perspektywy zastosowania praktycznego. W rozważaniach ogólnych należy uznać, że dysertacja stanowi ważny wkład w postępowanie badań nad rzadką, ciekawą i bardzo niskową grupą chorób, czyli glikogenozą typu 1b (*Glycogen Storage Disease type 1b*; GSD 1b). Schorzenie to jest rzadko rozpoznawanym wrodzonym deficytem transportera glukozy-6-fosforanu (G6PT) w błonie retikulum endoplazmatycznego, zaś osiowym mechanizmem warunkującym symptomatologię jest zaburzona glukoneogeneza i glikogenoliza, prowadzące do stanów hipoglikemii z nadprodukcją mleczanów, hipertransaminazemii oraz zaburzeń lipidowych, wraz z szeregiem komplikacji klinicznych (niskorosłość, hepatomegalia, a przede wszystkim zagrażające życiu zakażenia i choroba zapalna jelit *Crohn-like disease* wskutek defektu i obniżonej liczby neutrocytów). W Polsce bardzo niewiele ośrodków jest w stanie zajmować się i prowadzić pacjentów z GSD1b, tym bardziej więc cenne wydaje się skupienie lek. Magdaleny Kaczor na wszelkich aspektach tej choroby, zwłaszcza terapeutycznych. Tego rodzaju zagadnienie medyczne stanowi wyzwanie naukowe, a przedstawiona mi do recenzji praca wnosi w istocie nowe koncepcje do diagnostyki i leczenia. Poza tym, każda poparta dowodami naukowymi informacja ukierunkowana na skuteczne leczenie tak rzadkiej i trudnej choroby przyczynia się do optymalizacji postępowania z dziećmi z GSD1b. Prawdziwy progres w zrozumieniu mechanizmów, diagnostyce (zwłaszcza molekularnej) i leczeniu glikogenoz dokonał się właściwie w ostatniej dekadzie.

Generalnie, niniejsza rozprawa dowodzi, że Autorka ma realny wkład w badania nad GSD1b, przeprowadziła wraz z zespołami z kilku ośrodków badania o dużych znamionach oryginalności, a nawet innowacyjności, przy czym przekaz i wymiar praktyczny tych badań może być ważny dla klinicystów, szczególnie tych z dziedziny pediatrii metabolicznej. Doktorantka prezentuje doskonałe przygotowanie teoretyczne, biegle i ze swobodą poruszając się w zagadnieniach biochemicznych i metabolicznych. Jednocześnie z treści rozprawy daje się wyraźnie odczuć duże doświadczenie, autentyczną wiedzę kliniczną i wysokie kompetencje w zakresie opieki i leczenia dzieci z glikogenozami. Zgodnie z tytułem pracy, głównym wątkiem badań stanowiących podstawę tej pracy doktorskiej jest stosunkowo nowy lek stosowany w GSD1b – empagliflozyna (EMPA), inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2) hamujący reabsorpcję nerkową anhydroglucitolu (1,5AG) oraz porównanie skuteczności EMPA z dotychczas stosowanym w profilaktyce zakażeń w GSD1b czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF).

JK

Rozprawę doktorską pani Magdaleny Kaczor stanowi spójny, konsekwentnie dobrany zestaw czterech polsko- i anglojęzycznych publikacji w dobrych czasopismach, w których Doktorantka jest wszędzie pierwszym autorem, przy czym w każdej z nich pojawia się osoba promotora i/lub promotora pomocniczego, z reguły w roli *senior author*. Tego rodzaju zestawienie albo raczej cykl publikacji jest oczywiście bardzo nowoczesnym i ambitnym, zważywszy na obecne standardy, podejściem do przewodu na stopień doktora nauk medycznych. Podkreślam w szczególności spójność tematyczną i logikę prac w rozprawie, wiodącą rolę Doktorantki w publikacjach i jej samodzielność w przeprowadzeniu badań, a także świadomy i właściwy dobór periodyków, gwarantujący dotarcie do stosownego czytelnika. Ponadto, wobec faktu, że artykuły te opublikowane w czasopismach – w tym takich o zasięgu międzynarodowym – już zostały poddane surowym recenzjom, moja opinia na temat ich wartości w dużej mierze polega na wiarygodności tych czasopism.

Dla porządku podaję, iż na całość rozprawy składają się wymienione poniżej 4 publikacje (odpowiednio, artykuł poglądowy + prace oryginalne: case series z analizą piśmiennictwa, obszerne badanie prospektywne i analiza retrospektywna):

1. Kaczor M, Wesół-Kucharska E, Greczan M, Rokicki D, Książek J. Przełom w leczeniu glikogenozy 1b? *Klin Pediatr (Neurometabolizm)* 2022
2. Kaczor M, Greczan M, Kierus M, Ehmke Vel Emczyńska-Seliga E, Ciara E, Piątosa B, Rokicki D, Książek J, Wesół-Kucharska D. Sodium-glucose cotransporter type 2 channel inhibitor: Breakthrough in the treatment of neutropenia in patients with glycogen storage disease type 1b? *JIMD Rep.* 2022
3. Kaczor M et al (łącznie 17 autorów) Neutrophil functions in patients with neutropenia due to glycogen storage disease type 1b treated with empagliflozin. *Blood Adv.* 2024 (IF=7.5)
4. Kaczor M. et al. 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 (punktacja MNiSW: 70)

Ważne jest również, że kolejność ich zaprezentowania i omówienia wydaje się bardzo logiczna i ułatwia śledzenie wywodu i zamierzenia intelektualnego rozprawy. Prace te są wprawdzie wieloautorskie (w *Blood Adv* 2024, lista autorów obejmuje 17), ale zaznaczam, że Doktorantka jest w każdej z nich nie tylko pierwszym autorem, ale również osobą odpowiedzialną za kluczowe aspekty badań (koncepcja, zbieranie danych, prowadzenie badań, pisanie manuskryptów), pełniąc w tym procesie rolę liderki. A zatem udział merytoryczny Doktorantki – potwierdzony oryginalnymi oświadczeniami i deklaracjami 'author contribution' – jest znaczący, dowodzi samodzielności i nie pozostawia wątpliwości. Ma to znaczenie formalne, gdy chodzi o uzyskanie stopnia naukowego, a nadto odpowiada obecnym trendom i nowoczesnym standardom akademickim. W tym kontekście również nie mam żadnych zastrzeżeń natury etycznej i dotyczącej prawa własności intelektualnej.

Rozprawa zawarta na 81 stronach, jest kompletna (tzn. zawiera zwięzłe podsumowanie, streszczenia w obydwu językach, cele, dyskusję, wnioski, adnotacje o zgodach komisji etycznych, reprintsy artykułów, aneks w postaci klarownych oświadczeń współautorów i wkładu w publikacje), została na początku opatrzona spisem treści oraz wykazem skrótów, który w tym przypadku jest bardzo potrzebny i użyteczny ze względu na znaczny stopień skomplikowania i nomenklaturę biochemiczną. Układ i narracja pracy pozwalają wprawdzie na śledzenie wywodów Autorki i zrozumienie przekazu. Jednakże w tym miejscu mam mimo wszystko zastrzeżenie natury formalnej dotyczące kolejności rozdziałów i sformułowań/tytułów rozdziałów. Mianowicie, rozdział 2. zatytułowany 'Teoretyczne podstawy pracy' jest bardzo dobry i zrozumiały, stanowiąc mini-kompendium pewnego istotnego fragmentu pediatrii metabolicznej, a lek. Magdalena Kaczor prezentuje tu mechanizm powstawania neutropenii w GSD 1b, a następnie mechanizm działania inhibitora SGLT2 na neutrofile u chorych na GSD1b. Natomiast rozdz. 3. nazwany przez Doktorantkę „Metodologiczne podstawy pracy

Ju



(publikacje własne)” znajduje się przed Celami pracy. Kolejność ta powinna być raczej odwrotna, tzn. najpierw Cel / Cele i założenia, a potem Metody. Cele zostały sformułowane bardzo klarownie: 1) porównanie skuteczności G-CSF i empagliflozyny w leczeniu neutropenii w przebiegu GSD 1b. 2) Scharakteryzowanie polskiej populacji dzieci chorych na GSD 1b... Ale nie wiem, czy użyte przez Autorkę określenia „cel pierwszorzędowy i drugorzędowy” są tu uprawnione; nie spotkałem się bowiem dotychczas z tego rodzaju gradacją i terminologią Celów pracy w doktoracie. Moim zdaniem, są to dwa równorzędne cele badawcze, żaden z nich też nie jest celem głównym albo celem szczegółowym w odniesieniu do tego drugiego. Mogę się jednak mylić. W mojej opinii, w części dot. Metodologii można było z powodzeniem opisać zwięźle charakter (*design*) prac opublikowanych (retro- prospektywny etc.) oraz liczebności i wiek opisywanych przypadków i uczestników trialu EMPatia. Znalazło się to oczywiście w tekście w detalicznym i bardzo atrakcyjnym omówieniu poszczególnych publikacji.

Rozdział 5. Doktorantka zatyłowała „Analiza i interpretacja wyników badań”, jednakże w mojej ocenie jest to raczej syntetyczne podsumowanie wyników publikacji składających się na rozprawę doktorską, nie znalazłem tu istotnych elementów interpretacji lub polemiki, zwłaszcza że w tym fragmencie nie ma zacytowanego piśmiennictwa. Piśmiennictwem wsparty jest zaś Rozdz. 6. Dyskusja, która wydaje się bardzo lapidarna, ale zgrabna. Dobór literatury w tej rozprawie jest symboliczny i ograniczony do kilku sztandarowych pozycji (m.in. Wortmann et al., Grunert et al.), ale wystarczający na potrzeby udokumentowania tekstu; znacznie więcej cytacji znajduje się przecież w artykułach opublikowanych (zwłaszcza w Blood Adv 2024). W tej bardzo krótkiej Dyskusji lek. Magdalena Kaczor wykazuje się umiejętnością właściwego przekazu naukowego i dostrzega słusznie ograniczenia pracy – co należy docenić, a jednocześnie podkreśla – również słusznie – fakt w Polsce zbadania 100% dzieci chorych na GSD 1b (n=13), powołując się na publikację nr 4. Z ciekawością przeczytałem Wnioski, które – w liczbie 6 – są oryginalne i bardzo pouczające, stanowią esencję oryginalnych dociekań Doktorantki. Uważam, że zostały one sformułowane prawidłowo i podkreślają rangę tych badań, a w dodatku dostarczają naprawdę ważnej, nowej wiedzy medycznej. Pewien problem – aczkolwiek niezbyt znaczący – polega na tym, że pierwszy wniosek nie jest komplementarny z pierwszym celem. Cel „pierwszorzędowy” dotyczył terapii EMPA. Ponadto – w moim przekonaniu – zdecydowanie można połączyć Wniosek #4 i #5 w jedną frazę. Wniosek ostatni został niepotrzebnie sformułowany w czasie przeszłym zamiast, tak jak poprzednie, w teraźniejszym. Drobne uwagi redakcyjne naznaczone są jednak zawsze subiektywizmem, czego piszący te słowa recenzent jest świadomy.

Chciałbym też w tym miejscu podzielić się refleksją, że oryginalne publikacje Doktorantki i wsp. (czyli artykuły z Klin Pediatr, Blood Adv, czy też sztandarowego periodyku JIMD Rep.) czyta się nieco lepiej i wygodniej, niż komentarze i niektóre sformułowania w treści rozprawy w języku polskim. Być może wynika to w pewnym stopniu z obiektywnej trudności tłumaczenia w odwrotną stronę czyli z angielskich artykułów ponownie na język polski, co jest zawsze o wiele trudniejsze. Przykłady podaję w tej recenzji w uwagach poniżej.

Z uwag krytycznych, znalazłem pewien brak staranności w formułowaniu cytowanego piśmiennictwa (niejednoznaczny styl), a także – w rozdz. „Metodologiczne podstawy pracy (publikacje własne)” – niezbyt wygodną formę zaprezentowania tytułów serii prac / cytacji, tzn. pełne imiona i nazwiska autorów, „prof.” przy nazwisku Samborowska w publikacji 3; w cytacji *Klin Pediatr.* zbędne jest vol. (...) strony 6021-6024... zamiast takiej formuły należy napisać ss. albo pp. albo ewentualnie w stylu Vancouver.

Brak cytacji. Mianowicie, we fragmencie „Do 2019 r. tj. ukazania się publikacji Veiga-da-Cunha M. et al. (TU: nie zacytowano w tekście tej pozycji piśmiennictwa) przyczyna neutropenii w przebiegu GSD 1b była nieznaną”.

JK 3



W omówieniu publikacji z JIMD Rep. Znajduje się zdanie, którego nie potrafiłem zrozumieć, ale wynikać to może z przekładu z ang. na jęz. Polski: „Istotna kliniczna poprawa nie koreluje z nieznacznym wzrostem mediany liczby neutrofilów w surowicy, dlatego najprawdopodobniej wynika ona z poprawy w zakresie aktywności przeciwdrobnoustrojowej tych komórek.”

Powyższe niedoskonałości redakcyjne, a także literówki, zdarzyć się mogą w każdej rozprawie, są sprawą z reguły marginalną i w przypadku rozprawy lek. Magdaleny Kaczor nie przesadzają o walorach i niewątpliwie wartości Jej rozprawy.

Podsumowując merytoryczną stronę tej pracy, chciałbym podkreślić, iż nie ma żadnego powodu aby poddawać poważnej krytyce rozprawę doktorską, skoro jej sednem są wartościowe publikacje, które już przeszły pozytywnie przez szereg restrykcyjnych recenzji i opinii *editorial board* poszczególnych czasopism. Ogromnym walorem rozprawy jest oryginalność i niszowy, niebanalny charakter, ale także wnikliwość Doktorantki, determinacja lekarska i naukowa, niekwestionowane znanstwo dziedziny, Jej zaangażowanie i samodzielność. W szczególności bardzo doceniam najnowszą publikację lek. Magdaleny Kaczor w wysoko punktowanym periodyku *Blood Adv.* gdzie oceniono szczegółowo i perspektywnie wpływ EMPA na funkcje przeciwdrobnoustrojowe neutrofilów (fagocytozę, chemotaksję, wybuch tlenowy, osoczowe peptydy przeciwdrobnoustrojowe), w porównaniu do kontrolnego leczenia G-CSF. Część pacjentów była uczestnikami bad. klinicznego czyli trialu o nazwie EMPAtia (Ocena skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny w leczeniu neutropenii u pacjentów z glikogenezą 1b), ale w dodatkowej analizie poddano wyniki 7 pacjentów w wieku 3-19 lat, jako sub-study – efekt kooperacji i realizacji projektu FixNet. Pod względem metodologicznym, warsztatowym (protokoły) i poznawczym praca ta odzwierciedla bardzo wysoki poziom i nowatorski charakter, eksponując kompetencje zespołu badaczy z wiodącą rolą pierwszej autorki czyli pani Magdaleny Kaczor. To jest z pewnością niekwestionowany wkład w naukę i praktykę.

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska pani Magdaleny Kaczor stanowi ambitne i interesujące opracowanie, wnoszące nowatorską informację o najnowszej terapii pacjentów z GSD 1b. Wyniki zawarte w publikacjach, jak i przesłanie całości tego cyklu zdecydowanie przyczyniają się do postępu w rozumieniu i diagnostyce tej choroby w Polsce. Rozprawę oceniam pozytywnie. Całość opracowania, wliczając w to przede wszystkim 4 publikacje w recenzowanych i indeksowanych periodykach, potwierdza kompetencje, walor naukowy, umiejętności, praktyczną wiedzę lekarską i pasję badawczą Doktorantki. Przedstawiona mi do recenzji praca spełnia warunki prawnie określone w art. 187 Ustawy z dn. 20 lipca 2018 „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz.U. z 2023 r. poz. 742, z późn. zmianami) definiujące kryteria i tryb postępowania w związku ze stopniami i tytułami naukowymi. Zwracam się więc do Rady Naukowej Instytutu Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie z wnioskiem o dopuszczenie Pani lek. Magdaleny Kaczor do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. Jerzy Konstantynowicz
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

KIEROWNIK
Kliniki Pediatrii, Reumatologii, Immunologii
i Chorób Metabolicznych Kości

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Konstantynowicz