



Klinika Pediatrii i Gastroenterologii
Katedra Pediatrii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Prof. Antoniego Gębali 6
20-093 Lublin
Tel. 81 71 85 420
Email: gastro@uszd.lublin.pl

Lublin, 18.08.2025r.

Recenzja rozprawy doktorskiej Pani lek. Dominiki Kaps-Kopiec pt. „Ocena czynników wpływających na wyniki leczenia dzieci z autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby”

Rozprawa doktorska Pani lek. Dominiki Kaps-Kopiec pt. „Ocena czynników wpływających na wyniki leczenia dzieci z autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby” została zrealizowana w Klinice Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii w Instytucie „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie pod kierunkiem Pani Profesor dr hab. n. med. Joanny Pawłowskiej.

Rozprawa doktorska stanowi zbiór powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w latach 2023-2024, na który składają się dwie publikacje o charakterze oryginalnym i jedna praca pogładowa. Łączna wartość współczynnika oddziaływania *Impact Factor* artykułów wchodzących w skład rozprawy wynosi 2,3, a łączna punktacja Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego 240 punktów. We wszystkich trzech pracach Doktorantka jest zarówno pierwszym jak i korespondencyjnym autorem.

Dysertacja ma klasyczny układ dla rozprawy doktorskiej, którą stanowi zbiór opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych. Całość otwierają streszczenia w języku polskim i angielskim, następnie we wstępie Doktorantka w syntetyczny sposób omawia przesłanki do podjęcia tematyki badawczej i przedstawia cele pracy wynikające z analizy problemów badawczych. W dalszej części rozprawy znajduje się wykaz i szczegółowe omówienie artykułów naukowych oraz dyskusja odnosząca się do całego cyklu publikacji. Ponadto w rozprawie został umieszczony wykaz tabel, rycin i fotografii, spis piśmiennictwa, kopie artykułów wchodzących w cykl publikacji i pisemne oświadczenia współautorów określające wkład w powstanie poszczególnych artykułów naukowych.

Rozprawa została napisana przejrzystym i precyzyjnym językiem, a całość jest bardzo starannie zredagowana.

Doktorantka podejmuje w swojej rozprawie problematykę czynników determinujących skuteczność leczenia autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby u dzieci, doskonale wpisując się w nurt badań z zakresu medycyny spersonalizowanej. Nowoczesne podejście do terapii zakłada opracowanie indywidualnego planu postępowania na podstawie specyficznych cech i potrzeb pacjenta, uwzględniając między innymi dobranie właściwego leku w odpowiedniej dawce, która zapewni skuteczność leczenia i pozwoli uniknąć działań niepożądanych. Spersonalizowany model opieki ma szczególne znaczenie w chorobach przewlekłych. W aktualnym piśmiennictwie niewiele jest jeszcze doniesień naukowych dotyczących zależności pomiędzy metabolitami tiopuryn a utrzymaniem remisji u dzieci z autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby.

Azatiopryna to podstawowy lek stosowany w leczeniu autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby. Tradycyjnie jej dawkowanie ustala się na podstawie masy ciała pacjenta. Ze względu na międzyosobnicze różnice w farmakokinetyce oraz farmakodynamice leku, pomimo zastosowania odpowiedniej dawki azatiopryny, u części chorych nie uzyskuje się optymalnej odpowiedzi terapeutycznej, a u innych pojawiają się działania niepożądane leku. Pomiar metabolitów tiopuryn - 6-tioguaniny i 6-metylmerkaptopuryny - umożliwia optymalizację skuteczności leczenia azatiopryną i zminimalizowanie ryzyka działań niepożądanych. Najwięcej danych dotyczących wykorzystania pomiaru stężenia metabolitów tiopuryn w indywidualizacji terapii pochodzi z badań przeprowadzonych w grupie pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Natomiast w autoimmunizacyjnym zapaleniu wątroby dotychczas nie zostały ustalone wartości stężenia metabolitów tiopuryn, które korelowałyby z odpowiedzią na leczenie. W praktyce klinicznej w monitorowaniu terapii azatiopryną u pacjentów z autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby opieramy się na zakresach stężeń 6-tioguaniny i 6-metylmerkaptopuryny ustalonych dla pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Niemniej pewne doniesienia literaturowe sugerują, że w autoimmunizacyjnym zapaleniu wątroby przy wartościach 6-tioguaniny niższych od tych, do których dążymy w nieswoistych chorobach zapalnych jelit, można utrzymać remisję choroby. Konieczne jest przeprowadzenie rzetelnych badań dostarczających odpowiedź na pytanie czy u dzieci z autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby istnieje zależność pomiędzy stężeniem 6-tioguaniny a wykładnikami remisji choroby i jakie są optymalne terapeutyczne przedziały stężeń 6-tioguaniny w tej grupie pacjentów. W świetle powyższych przesłanek

przedłożona mi do recenzji praca doktorska ma nowatorski charakter i dotyczy ważnego aktualnego zagadnienia klinicznego jak i naukowego.

W artykule oryginalnym *The relationship between 6-thioguanine levels and remission outcomes in children with autoimmune hepatitis. Single center experience /Clin Exp Hepatol 2023 26;9(2):115–121/* wykazano, że w badanej grupie dzieci z autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby nie ma związku pomiędzy stężeniem 6-tioguaniny a wykładnikami remisji choroby. Na podkreślenie zasługuje fakt, że w pracy analizowano nie tylko biochemiczne wykładniki remisji choroby, ale również zależność pomiędzy 6-tioguaniną a remisją histologiczną. Ponadto biorąc pod uwagę, że jednorazowy pomiar 6-tioguaniny może nie odzwierciedlać w pełni długoterminowych efektów terapeutycznych azatiopryny, dokonano również analizy zależności pomiędzy wykładnikami remisji choroby a średnim stężeniem 6-tioguaniny z wszystkich pomiarów dokonanych przed wizytą kontrolną. Praca ma więc innowacyjny charakter i wyróżnia się pod względem metodologicznym na tle publikacji podejmujących podobną problematykę. Pewnym ograniczeniem pracy jest jej retrospektywny charakter, ale mam nadzieję, że Doktorantka będzie kontynuowała badania w tym obszarze i dokona weryfikacji uzyskanych wyników w prospektywnym wieloośrodkowym badaniu. Ciekawym uzupełnieniem pracy byłoby również ocena zależności pomiędzy wskaźnikiem 6-metylmerkaptopuryna do 6-tioguaniny a markerami remisji autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby.

W drugim artykule oryginalnym *Classical autoimmune hepatitis and the IgG4-associated autoimmune hepatitis in paediatric patients /Pol J Pathol 2024;75(2):153-156/* nie wykazano istotnych różnic w przebiegu i odpowiedzi na leczenie pierwszej linii pomiędzy pacjentami z klasycznym autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby a autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby związanym z IgG4. Zaprezentowane wyniki mają ważne znaczenie dla praktyki klinicznej i wskazują, że obecność IgG4-dodatnich komórek plazmatycznych w przestrzeniach wrotno-żółciowych nie jest czynnikiem determinującym odpowiedź na leczenie, a tym samym u dzieci z autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby związanym z IgG4 aktualnie nie ma przesłanek do modyfikacji standardowego postępowania terapeutycznego. Należy zauważyć, że jest to jedna z pierwszych prac w piśmiennictwie dotycząca tej problematyki. Przeprowadzone przez Doktorantkę badanie otwiera możliwość realizacji projektu, w którym zostanie przeprowadzona długofalowa analiza wyników leczenia pacjentów z autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby związanym z IgG4.

W tym miejscu chciałabym podkreślić, że Doktorantka przeprowadziła badania w eksperckim ośrodku hepatologii dziecięcej rozpoznawalnym na arenie międzynarodowej,

a autorytet kliniczny i badawczy Promotora niniejszej rozprawy stanowi gwarancję wiarygodności pracy badawczej zrealizowanej przez Doktorantkę.

W pracy pogładowej *Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby – alternatywne metody leczenia /Standardy Medyczne/Pediatrics 2024, T. 21, 461-465/* Doktorantka przedstawia rzetelne podsumowanie aktualnej wiedzy na temat dostępnych opcji farmakoterapii autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby drugiej linii. Poza przeglądem piśmiennictwa naukowego dotyczącego możliwych alternatywnych opcji terapeutycznych dla pacjentów z autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby, praca dostarcza również praktyczne zasady postępowania użyteczne do zastosowania w pracy klinicznej w przypadku niepowodzenia leczenia pierwszej linii. Artykuł potwierdza biegłość Doktorantki w zakresie podejmowanej tematyki badawczej.

Podsumowując, przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska autorstwa Pani lek. Dominiki Kaps-Kopiec pt. „Ocena czynników wpływających na wyniki leczenia dzieci z autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby” stanowi oryginalne rozwiązanie problemu badawczego i prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną Doktorantki w dyscyplinie nauki medyczne. Doktorantka przeprowadziła poprawne metodologicznie badania, które pozwoliły na udzielenie odpowiedzi na postawione pytania badawcze. Publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej są ściśle powiązane tematycznie i stanowią wartościowe opracowanie naukowe. Prace badawcze przeprowadzone przez Panią lek. Dominikę Kaps-Kopiec wnoszą istotny wkład w rozwój wiedzy na temat czynników wpływających na skuteczność leczenia autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby u dzieci. Uzyskane wyniki zachęcają do kontynuacji prac badawczych w zakresie analizy czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby u dzieci, jak również mogą mieć realny wpływ na kształtowanie standardów postępowania klinicznego w tej grupie pacjentów.

Oświadczenia Współautorów artykułów wchodzących w skład niniejszej rozprawy potwierdzają, że Doktorantka odegrała zasadniczą rolę w realizacji prac badawczych, opracowaniu przeglądu piśmiennictwa oraz przygotowaniu manuskryptów do publikacji, tym samym została odpowiednio przygotowana do samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Wniosek końcowy

Rozprawa doktorska autorstwa Pani lek. Dominiki Kaps-Kopiec pt. „Ocena czynników wpływających na wyniki leczenia dzieci z autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby” spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora określone w art. 187 Ustawy z dnia 20.07.2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce Dz.U. 2023

poz. 742. W związku z powyższym zwracam się do Rady Naukowej Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie z wnioskiem o dopuszczenie Pani lek. Dominiki Kaps-Kopiec do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Paulina Krawiec
specjalista pediatrii
i gastroenterologii dziecięcej
2747796