Warszawa, 10.08.2022

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Lekarz Aleksandry Marii Furtak

p.t. „Zaburzenia czynności i morfologii gruczołu tarczowego u dzieci i młodzieży po leczeniu biologicznym"

Wprowadzenie leków biologicznych stanowiło przełom w leczeniu wielu przewlekłych chorób, w których dotychczasowe metody nie przynosiły zadowalających efektów. Przykładem mogą być inhibitory TNF alfa, które są stosowane w reumatologii, dermatologii czy gastroenterologii już od 20 lat. Terapia biologiczna nie jest jednak metodą leczenia pierwszego wyboru, lecz jest zarezerwowana do przypadków o ciężkim przebiegu, gdzie klasyczne metody leczenia okazały się nieskuteczne. Dlatego doświadczenia dotyczące przebiegu leczenia są zazwyczaj ograniczone do grup chorych o małej liczebności.

Podstawą działania większości leków biologicznych jest modulowanie funkcji układu immunologicznego i zmniejszenie stanu zapalnego. Ich zastosowanie łagodzi objawy choroby podstawowej, ale może mieć wpływ na zmianę reaktywności układu odpornościowego.

W przypadku inhibitorów TNF alfa ujawnia się względny niedobór tego czynnika, który może indukować choroby autoimmunizacyjne, lub modulować przebieg już istniejących chorób autoimmunizacyjnych współistniejących z chorobą podstawową.

Ten aspekt zagadnienia analizowała lek. Aleksandra Furtak w cyklu publikacji, na które składają się 3 prace na temat chorób tarczycy u dzieci poddanych leczeniu biologicznemu.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma charakter rozbudowanego streszczenia prac stanowiących przedmiot rozprawy. Jest ono poprzedzone krótkim wprowadzeniem na temat leków biologicznych. W końcowej części tego wprowadzenia autorka uzasadnia wybór tematu pracy. Monografia ma 71 stron, zawiera 7 tabel i dwie ryciny. Na początku autorka umieściła spis treści oraz spis publikacji wchodzących w skład cyklu.

dr nab. med.
Anna M. Kucharska
specjalista pediatra endokrynolog
endokrynolog diabetolog dziecięcy
2172429

Obszerne streszczenie cyklu publikacji autorka opatrzyła krótkim wstępem, w którym charakteryzuje rolę TNF alfa w przewlekłych stanach zapalnych oraz działanie inhibitorów TNF alfa jako leków biologicznych. W tej części opisu przedstawia także możliwe powiązania między leczeniem inhibitorami TNF alfa i autoimmunizacyjnymi chorobami tarczycy na podstawie doświadczeń opisanych u dorosłych pacjentów, u których stosowano anty-TNF alfa. Doktorantka wyodrębniła dodatkowo część wstępu dotyczącą publikacji nr 3, w której opisała enzymatyczną terapię zastępczą w chorobach spichrzeniowych, jako jedną z metod leczenia biologicznego.

Następnie przedstawiła cele pracy:

1. *„Ocena wpływu leczenia biologicznego na czynność i morfologię gruczołu tarczowego u dzieci i młodzieży."*
2. *„Założenie, że uzyskane wyniki, poprzez wczesną detekcję potencjalnych zaburzeń i wprowadzenie odpowiedniego monitorowania czy leczenia, pozwolą na prawidłowy rozwój dzieci i młodzieży."*

Uwagi:
Cel 2 jest sformułowany jako założenie, a nie cel badania.
Następnie doktorantka podaje cele szczegółowe dla poszczególnych prac:

Praca 1: *"oparta na przeglądzie literatury, analiza możliwego wpływu terapii z zastosowaniem anty-TNF-alpha, stosowanej w chorobach zapalnych i immunologicznych, na czynność tarczycy i rozwój AITD."*

Praca 2: *„ocena wpływu terapii z zastosowaniem Infliksimabu na rozwój zaburzeń czynności i morfologii gruczołu tarczowego u dzieci i młodzieży z CD. Ponadto ocena przydatności ultrasonografii do określenia ryzyka wystąpienia AITD u pacjentów pediatrycznych z CD."*

Praca 3: *"przeprowadzenie wstępnych badań własnych oraz przegląd piśmiennictwa, dotyczące oceny funkcji i morfologii tarczycy u pacjentów pediatrycznych leczonych enzymatyczną terapią zastępczą z powodu chorób spichrzeniowych."*

Następną częścią monografii jest opis materiału badawczego i metod badań zastosowanych w poszczególnych pracach, podsumowanie wyników opisane osobno dla każdej z publikacji oraz wnioski końcowe.

dr nap. n. med.
Anna M. Kucharska
specjalista pediatra endokrynolog
endokrynolog, diabetolog dziecięcy
2172429

Uwagi do publikacji nr 1. (Furtak, A, et al. "Anti-tumour necrosis factor α therapy – Does it increase the risk of thyroid disease or protect against its development?" *Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism.* 2020;26(3):144-149)

Jest ona opublikowana jako praca oryginalna, ale w istocie jest to praca poglądowa.

W publikacji nie podano metodyki analizy piśmiennictwa- jakie bazy przeszukiwano, z jakich lat, jakie przyjęto słowa kluczowe, ile prac wstępnie wyszukano i ile poddano ostatecznej analizie? Odpowiedzi na te pytania są częściowo zawarte w omówieniu cyklu, gdzie doktorantka podaje, że ostatecznie do analizy wybrano 10 prac opublikowanych w latach 2011-2018. Nie ma jednak informacji, jakie były kryteria wykluczenia i ile publikacji wyszukano wstępnie?

W pracy omówiono dane dotyczące występowania markerów autoimmunizacyjnych chorób tarczycy u chorych leczonych różnymi preparatami przeciwciał anty- TNF alfa. Dobrym pomysłem było przedstawienie wyników poszczególnych publikacji w tabeli zbiorczej, w której autorka podzieliła prace według wpływu leczenia anty- TNF alfa na tarczycę. Według tych danych leczenie przeciwciałami anty- TNF alfa u pacjentów z chorobą Leśniowskiego -Crohna może działać ochronnie i ograniczać proces autoimmunizacyjny w tarczycy, lub przeciwnie- przyczyniać się do jego indukcji. Doktorantka sygnalizuje we wnioskach, że dysponuje także własnymi danymi, które sugerują korzystny wpływ leczenia anty TNF alfa na tarczycę u dzieci z chorobą Leśniowskiego- Crohna.

Wyniki tych badań opisała w pracy oryginalnej, która jest drugą publikacją ujętą w cykl pracy doktorskiej.

Uwagi do publikacji 2. (Furtak, A, et al. "Infliximab Therapy Could Decrease the Risk of the Development of Thyroid Disorders in Pediatric Patients With Crohn's Disease. *Frontiers in Endocrinology.* 2020;11)

Do badania włączono 61 pacjentów z chorobą Leśniowskiego- Crohna, bez zaburzeń czynności lub morfologii tarczycy w wywiadzie. Trzydziestu sześciu pacjentów było leczonych Infliksimabem (IFX), a grupę kontrolną utworzyło 25 pacjentów nigdy nie leczonych biologicznie. Lek. Aleksandra Furtak opisuje, że wyniki TSH, fT3 i fT4 pozostawały w normie u wszystkich pacjentów, nie stwierdzono także obecności przeciwciał przeciwtarczycowych: anty- TPO, anty- TG, TRAb. Jednak w kolejnym zdaniu autorka podaje, że *„U pacjentów z grupy IFX stwierdzono statystycznie istotnie mniejsze miano przeciwciał TRAb w porównaniu z grupą kontrolną (0,53 ± 0,19 IU/ml vs 0,69 ± 0,22 IU/ml; p = 0,03)".* Ten opis budzi kon-

dr nab. n. med.
Anna M. Kucharska
specjalista pediatra endokrynolog
endokrynolog, diabetolog dziecięcy
2172429

trowersje. Nie można w ten sposób analizować stężenia tych przeciwciał, bo jest to wartość uznana za nieznamienną i każda wartość poniżej punktu odcięcia jest uznawana za wynik negatywny. Jeżeli w metodzie analizy laboratoryjnej jest punkt odcięcia wyników nie świadczących o chorobie, to raczej nie należy interpretować ich stężenia jako „bardziej ujemne" lub „mniej ujemne".

Lek. Aleksandra Furtak u badanych pacjentów stwierdziła nieprawidłowy obraz ultrasonograficzny tarczycy, a jednocześnie nie mieli oni ani przeciwciał ani dysfunkcji hormonalnej, co według autorki dowodzi, że badanie USG może być czułym wskaźnikiem zagrożenia chorobą tarczycy. W opisanym badaniu doktorantka wykazała 10-krotnie większą częstość występowania obniżenia echogeniczności miąższu tarczycy u pacjentów nieotrzymujących leczenia biologicznego (28%) w porównaniu do pacjentów otrzymujących IFX (2,8%), niezależnie od czasu trwania choroby podstawowej. Według autorki fakt ten sugeruje prewencyjną rolę IFX w rozwoju autoimmunizacyjnej choroby tarczycy u pacjentów z chorobą Leśniowskiego- Crohna. Doktorantka podkreśla wysoką przydatność badania ultrasonograficznego tarczycy jako narzędzia w identyfikacji pacjentów z ryzykiem rozwoju autoimmunizacyjnych chorób tarczycy. Jest to oryginalny wniosek, który wymaga jednak potwierdzenia w dalszej obserwacji, czy u tych pacjentów pojawiły się biochemiczne markery procesu autoimmunizacyjnego w toku dalszej obserwacji, bo w trakcie badania żaden z pacjentów nie spełniał kryteriów rozpoznania choroby autoimmunizacyjnej tarczycy. Niemniej jednak różnica obrazu ultrasonograficznego tarczycy między grupą leczoną IFX i nie leczoną pozwala na przypuszczenie, że leczenie anty- TNF alfa może mieć ochronny wpływ na gruczoł tarczowy.

Uzupełnieniem cyklu prac jest trzecia publikacja: A.Furtak et al. "Assessment of the thyroid gland's function and morphology in paediatric patients treated with enzyme replacement therapy due to storage diseases - preliminary results of own research and the review of the literature." *Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism* (PEDM-00133-2021-02).

Praca przedstawia wyniki oceny tarczycy (biochemicznej i ultrasonograficznej) u pacjentów z chorobami spichrzeniowymi, leczonych biologicznie enzymatyczną terapią zastępczą. Wyniki tej analizy należy traktować jako pilotażowe, z uwagi na małą liczebność grupy badanej. Do badania włączono tylko ośmiu pacjentów: po trzech z chorobą Fabry'ego i z chorobą Huntera, dwóch z chorobą Pompego. U jednego z pacjentów z chorobą Fabry'ego w trakcie leczenia biologicznego doszło do normalizacji echogeniczności tarczycy, a u pacjentów z chorobą Huntera obniżyło się stężenie TSH. W dyskusji autorka podkreśla, że zjawisko to może wiązać się zarówno z poprawą funkcji tarczycy, jak i z pogorszeniem funkcji przysadki. Ma to

dr nauk. med.
Anna M. Kucharska
specjalista pediatrii, endokrynolog
specjalista endokrynolog, diabetolog dziecięcy
2172479

związek ze szkodliwym działaniem gromadzonych w tkankach związków niezmetabolizowanych. Stosowanie terapii enzymatycznej poprzez ograniczenie spichrzania może mieć działanie protekcyjne dla narządów w tym dla tarczycy.

Metody zastosowane do analizy statystycznej w pracach oryginalnych były właściwie dobrane, jednak z uwagi na małą liczebność grupy w pracy 3, należy je ostrożnie interpretować.
Dyskusja w poszczególnych artykułach jest dobrze przeprowadzona, z właściwym doborem piśmiennictwa.

Autorka sformułowała następujące wnioski:

1. *Terapia z zastosowaniem przeciwciał przeciwko TNF alfa u pacjentów pediatrycznych z CD ma prewencyjną rolę w rozwoju zaburzeń czynności i morfologii gruczołu tarczowego, ze szczególnym uwzględnieniem AITD.*

   Uwagi do wniosków: wniosek 1 – jedyną cechą, którą można przypisać AITD, która była obecna u pacjentów była obniżona echogeniczność tarczycy, co nie upoważnia do wniosku, że anty-TNF alfa ma prewencyjną rolę w rozwoju AITD. Wniosek ten powinien być sformułowany bardziej ostrożnie, bez podkreślenia *„ze szczególnym uwzględnieniem AITD"*.

2. *„Badanie ultrasonograficzne gruczołu tarczowego jest wysoce czułym narzędziem w identyfikacji pacjentów z CD, z ryzykiem rozwoju AITD."*

   Ten wniosek nie jest oparty na wynikach badania – nie jest znane ryzyko rozwoju AITD w przedstawionej grupie pacjentów. W takim przypadku należałoby ocenić, czy pacjenci z nieprawidłowym obrazem ultrasonograficznym tarczycy rozwinęli AITD w dalszym okresie obserwacji tj., czy pojawiły się u nich przeciwciała przeciwko antygenom tarczycy.

3. *Akumulacja substancji niezmetabolizowanych w rzadkich chorobach spichrzeniowych niewątpliwie wpływa na gruczoły dokrewne, w tym na oś przysadka – tarczyca. Stosowanie ERT może zapobiegać zaburzeniom funkcji i morfologii gruczołu tarczowego, z uwagi na brak penetracji do przysadki, nie chroni przed wtórnymi zaburzeniami czynności tarczycy. Pacjenci z rzadkimi chorobami spichrzeniowymi powinni być monito-*

dr nab. n. med. Anna M. Kucharska specjalista pediatra, endokrynolog endokrynologia dziecięca 2177429

rowani w celu rozpoznania ewentualnej pierwotnej lub wtórnej niedoczynności tarczycy zarówno przed, jak i w trakcie ERT.

Wniosek trzeci jest zbyt ogólny. Powinien ściśle opierać się na uzyskanych wynikach. Korzystne byłoby, aby autorka określiła, jakie proponuje metody monitorowania i w jakich odstępach.

Dysertację kończy wykaz piśmiennictwa cytowanego w monografii, które liczy 29 pozycji. Następną częścią jest tłumaczenie omówienia prac na j. angielski.
Autorka dołączyła także kopie prac wchodzących w skład cyklu, o łącznym IF: 5,555 i punktacji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego -210 p. oraz oświadczenia współautorów publikacji na temat ich udziału w pracy i wyrażenie zgody aby publikacje były przedstawione jako część rozprawy doktorskiej lek. Aleksandry Furtak.

Uwagi edytorskie i błędy językowe.

Dysertacja jest zatytułowana „Streszczenie" natomiast bardziej adekwatne byłoby określenie „Omówienie", bo streszczenie z założenia powinno być krótkie, tymczasem w dysertacji obejmuje 12 stron. W monografii opisującej cykl prac zdarzają się nieliczne błędy językowe i interpunkcyjne. Należy również ujednolicić używane w pracy nazewnictwo i używać tylko jednego sformułowania: np. TNF alfa, lub TNF alpha, infiksimab, lub infliksymab.

Główne osiągnięcia pracy doktorskiej.

Dysertacja lek. Aleksandry Furtak ma charakter nowatorski, podejmuje bardzo istotne zagadnienie wpływu leczenia biologicznego na inne układy i narządy poza narządami docelowymi. Wyniki badań uzyskane przez autorkę stanowią dowód, że w trakcie leczenia biologicznego należy monitorować czynność i strukturę tarczycy. Ponadto wyniki te sugerują, że leki biologiczne mogą potencjalnie mieć korzystny wpływ na czynność gruczołu tarczowego u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit i chorobami spichrzeniowymi.

Liczebność grupy badanej w trzeciej publikacji stanowi istotne ograniczenie w wyciąganiu wniosków. Niemniej jednak autorka jest tego w pełni świadoma i podkreśla to w dyskusji w publikacji nr 3, co świadczy o dojrzałym podejściu do interpretacji wyników swoich badań. Układ monografii jest dowodem umiejętności syntetycznego przedstawienia tematu przez lek. Aleksandrę Furtak.

dr nab. n. med.
Anna M. Kuzmerska
specjalista pediatra, endokrynolog
endokrynolog, diabetolog dziecięcy
2172429

Wniosek końcowy

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Aleksandry Furtak pt. „*Zaburzenia czynności i morfologii gruczołu tarczowego u dzieci i młodzieży po leczeniu biologicznym* " spełnia wszystkie kryteria określone art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki w związku z art.179 ustawy z dnia 3.lipca 2018. Przepisy wprowadzające ustawę- Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. Z 2018r. Poz 1669 z późn.zm.). Wobec powyższego, zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie o dopuszczenie lek. Aleksandry Furtak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Anna M. Kucharska

Klinika Pediatrii i Endokrynologii,

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Anna Kucharska

dr hab. n. med.
Anna M. Kucharska
specjalista pediatra, endokrynolog
endokrynolog, diabetolog dziecięcy
2172429