Lublin 09.08.2022

Prof. dr hab. n. med. Iwona Beń-Skowronek
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej
z Pracownią Endokrynologiczno-Metaboliczną
ul. Prof. Antoniego Gębali 6 , 20-093 Lublin

Recenzja rozprawy doktorskiej pt.
Zaburzenia czynności i morfologii gruczołu tarczowego u dzieci i młodzieży po leczeniu biologicznym
Disorders of thyroid function and morphology in children and adolescents after biological treatment
lek. Aleksandry Furtak.

Leki biologiczne są to produkty lecznicze zawierające jedną lub więcej substancji czynnych wytwarzanych przez organizm żywy lub pochodzących z organizmu żywego. Stały się one bardzo ważną opcją terapeutyczną zwłaszcza w leczeniu schorzeń autoimmunizacyjnych i metabolicznych w tym chorób spichrzeniowych. Poprawiły znacznie rokowanie i jakość życia pacjentów. Ingerując w układ odpornościowy lub procesy metaboliczne mogą one powodować reakcje zależne od cytokin, reakcje nadwrażliwości, reakcje związane z zespołem nierównowagi biologicznej (autoimmunizacja lub immunosupresja), reakcje krzyżowe oraz reakcje o podłożu nieimmunologicznym.

Wybór tematu rozprawy doktorskiej lek. Aleksandry Furtak podyktowany był kliniczna koniecznością poznania możliwych zaburzeń funkcjonowania gruczołu tarczowego u pacjentów w czasie terapii biologicznej różnych chorób.

1/ Ocena merytoryczna pracy.

Rozprawa doktorska lek. Aleksandry Furtak zatytułowana „Disorders of thyroid function and morphology in children and adolescents after biological treatment" („Zaburzenia

czynności i morfologii gruczołu tarczowego u dzieci i młodzieży po leczeniu biologicznym") przedstawiona mi do oceny stanowi cykl trzech anglojęzycznych, spójnych tematycznie publikacji poświęconych ocenie wpływu leczenia biologicznego na czynność i morfologię gruczołu tarczowego w okresie rozwojowym.

Rozprawa oparta jest na treści trzech artykułów opublikowanych w recenzowanych czasopismach medycznych łączna punktacja tych prac to 5,555 IF i 210 pkt. MNiSW.

Pierwszy artykuł **„ Anti-tumor necrosis factor alpha therapy- Does it increase the risk of thyroid disease or protect against its development?" opublikowany w Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism 2020;26(3):144-149 (Punktacja MNiSW 70 pkt)** jest pracą poglądową, w której autorka wraz z współautorami przedstawia możliwy wpływ terapii z zastosowaniem przeciwciał przeciw TNF alfa (przeciw czynnikowi martwicy nowotworów alfa) stosowanej w chorobach zapalnych i immunologicznych na czynność i morfologię gruczołu tarczowego pod kątem rozwoju autoimmunizacyjnych chorób tarczycy. Analizę przeprowadzono na bazie 10 prac oryginalnych opisujących reakcję pacjentów po leczeniu biologicznym TNF alfa opublikowanych w latach 2001-2018 w czasopismach z bazy PUBMED. W pracy do celów dyskusji wykorzystano łącznie 38 publikacji w tym 6 najnowszych z lat 2018-2019. Ostatecznie w podsumowaniu autorzy stwierdzili, że leki biologiczne- przeciwciała przeciw TNF alfa mogą wpływać pobudzająco lub hamująco na rozwój chorób autoimmunizacyjnych tarczycy. W przedstawionej analizie piśmiennictwa dane dotyczyły populacji dorosłych, brak piśmiennictwa dotyczącego dzieci było inspiracją do badań własnych. Analiza dostępniej literatury dokonana w krytyczny, dojrzały sposób wskazuje na umiejętność wykorzystania przez doktorantkę najnowszej wiedzy do stawiania własnych hipotez badawczych.

Druga praca ***„ Infliximab therapy could decrease the risk of the development of thyroid disorders in pediatric patients with Crohn's disease" opublikowana we Frontiers of Endocrinology 2020,11 (IF 5,555, punktacja MNiSW 100pkt.)***) została poświęcona ocenie częstości występowania autoimmunizacyjnych chorób tarczycy u młodocianych pacjentów z chorobą autoimmunizacyjną układu pokarmowego- chorobą Leśniowskiego- Crohna leczonych Infliximabem i leczonych tradycyjnie bez stosowania leczenia biologicznego. U każdego pacjenta badano TSH, hormony tarczycy, przeciwciała przeciwtarczycowe i wykonywano usg tarczycy. Stwierdzono 10- krotnie częstsze zmiany w usg tarczycy pod postacią obniżonej echogenicznosci u pacjentów bez leczenia biologicznego w porównaniu z pacjentami leczonymi Infliximabem. Parametry czynności tarczycy i poziomy przeciwciał

przeciwtarczycowych w obu grupach pozostawały w normie, ale w grupie leczonej Infliximabem przeciwciała TRAB były statystycznie istotnie niższe niż w grupie bez leczenia biologicznego. Analiza przedstawionych danych sugeruje prewencyjną rolę Infliximabu w prawdopodobnym rozwoju AITD u pacjentów z chorobą Crohna. Autorzy stwierdzili też wysoką przydatność usg tarczycy w rozwoju zmian autoimmunologicznych w tym gruczole w chorobie Leśniowskiego- Crohna. Pacjenci poddawani leczeniu biologicznemu wcześniej byli leczeni mesalazyną, merkaptopuryna , azathiopryną i/ lub lekkimi steroidowymi. Pacjenci z grupy kontrolnej byli leczeni podobnymi lekami, ale nie stosowano u nich infliximabu. Praca ta została umieszczona w ESPE Yearbook of Pediatric Endocrinology 2021, jest to zbiór publikacji, który podsumowuje i komentuje główne postępy w endokrynologii dziecięcej w danym roku, co mówi o dużej wartości pracy i jej rozpowszechnieniu w gronie European Society of Pediatric Endocrinology. Ta wysoka ocena pracy przez gremium międzynarodowe świadczy o jej wysokiej wartości naukowej i praktycznej.

Trzecia praca „**Assessment of the thyroid gland's function and morphology in pediatric patients treated with enzyme replacement therapy due to storage diseases – preliminary results of own research and the review of the literature" w Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolizm 2021. (Punktacja MNiSW 70 pkt)**. Obserwacje kliniczne prowadzone na 8 pacjentach leczonych enzymatyczną terapia zastępczą (ERT): 3 pacjentów z chorobą Fabry'ego leczonych Fabrazyme i 3 z chorobą Huntera leczonych Elaprase, 2 z chorobą Pompego leczonych Myozyme. Enzymatyczna terapia zastępcza ma za zadanie usprawniać metabolizm i nie dopuścić do gromadzenia się patologicznych metabolitów. Tylko 1 pacjent z chorobą Fabry'ego miał rozpoznane wcześniej AITD. U wszystkich pacjentów stwierdzono prawidłowe hormony tarczycy i TSH. W badaniach ultrasonograficznych w czasie stosowania ERT stwierdzono niejednorodną echogeniczność tarczycy u 2 pacjentów z chorobą Huntera i poprawę echogeniczności tarczycy u jednego pacjenta z chorobą Fabry'ego. Przegląd piśmiennictwa i badania własne sugerują, że poprawa metabolizmu w chorobach spichrzeniowych wpływa pozytywnie na strukturę i funkcję tarczycy, chroniąc ja przed wtórnymi zaburzeniami związanymi z gromadzeniem niewłaściwych metabolitów.

Praca jest analiza niewielkiej heterogennej grupy pacjentów leczonych różnymi lekami biologicznymi, jednak zbiorcze opracowanie tematu świadczy o przenikliwości doktorantki, która widzi problemy związane z rozwojem AITD w różnych rzadkich chorobach metabolicznych i kreatywnie zastanawia się nad skutkami ich leczenia biologicznego. Jest to bardzo słabo zbadany obszar, gdyż leczenie biologiczne chorób spichrzeniowych stosowane

jest krótko i nie znamy zarówno możliwości wydłużenia życia pacjentów jak i ewentualnych działań niepożądanych leczenia. Analiza działania takiego leczenia na tarczycę jest nowatorskim badaniem bardzo istotnym w praktyce klinicznej

2. Ocena metodologiczna pracy

Rozprawa doktorska lek. Aleksandry Furtak składa się z 70 stron i ma układ typowy dla tego rodzaju prac: spis publikacji zawartych w rozprawie, wprowadzenie, streszczenie prac stanowiących przedmiot rozprawy doktorskiej ułożone wg schematu: wstęp, cele pracy, materiał i metody, podsumowanie wyników, wnioski końcowe, streszczenie w języku angielskim, lista skrótów. Następnie doktorantka zamieściła przedruki samych publikacji i oświadczenia współautorów prac. Taki układ rozprawy doktorskiej jest przejrzysty i ułatwia jej analizę.

Założenia pracy poglądowej i prac obserwacyjnych są prawidłowo sformułowane chociaż dotyczą różnych grup schorzeń: choroby autoimmunizacyjnej CD i chorób metabolicznych spichrzeniowych. Badane jest też działanie różnych leków. Czynnikiem wspólnym jest ocena czynności i morfologii tarczycy.

Wyjątkowo starannie dobrano metody badawcze, zwłaszcza w pracy dotyczącej chorób metabolicznych spichrzeniowych, gdzie analizowano niewielkie liczby pacjentów..

Zwraca uwagę bardzo dokładna, poprawna metodycznie i prowadzona systematycznie analiza statystyczna wyników oznaczeń. Uzyskane informacje zebrano w formie tabelarycznej i poddano analizie statystycznej.

Piśmiennictwo sumarycznie w liczbie 106 prac jest dobrane starannie, adekwatne do przedstawianego zagadnienia. Zawiera dość dużą liczbę artykułów z ostatnich 5 lat przed publikacją : praca pierwsza- 16%, praca 2- 16%, praca 3- 19%. Prace stanowiące cykl artykułów zostały pozytywnie ocenione przez recenzentów czasopism Pediatric Endocrinology, Diabetes Metabolism i Frontiers of Endocrinology co można sprawdzić na stronach tychże czasopism.

Wszystkie artykuły włączone w cykl stanowiący rozprawę doktorska są dziełem wielu autorów, doktorantka w każdej publikacji jest pierwszym autorem, pozostali autorzy złożyli oświadczenia, że lek Aleksandra Furtak wniosła istotny indywidualny wkład polegający na opracowaniu koncepcji, stworzeniu hipotez badawczych, rekrutacji uczestników, wykonywania określonych pomiarów i badań- w tym usg, opracowaniu i interpretacji wyników pracy, przygotowaniu artykułów do druku.

Praca zawiera 3 wnioski końcowe.

Wniosek 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.

Wniosek należałoby przeredagować:

Terapia z zastosowaniem przeciwciał przeciwko TNF alfa u pacjentów pediatrycznych z CD dział hamująco na procesy autoimmunizacyjne w tym AITD i ma prewencyjną rolę w rozwoju zaburzeń czynności i morfologii gruczołu tarczowego.

Wniosek 2. Badanie ultrasonograficzne gruczołu tarczowego jest wysoce czułym narzędziem w identyfikacji pacjentów z CD z ryzykiem AITD.

Wniosek należałoby zmienić, gdyż w pracy nie określano czułości metody (np. poprzez analizę krzywych ROC).

Wniosek 3. Akumulacja substancji niezmetabolizowanych w rzadkich chorobach spichrzeniowych niewątpliwie wpływa na gruczoły dokrewne, w tym oś przysadka- tarczyca. Stosowanie ERT maże 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 monitorowani w celu rozpoznania ewentualnej pierwotnej lub wtórnej niedoczynności tarczycy zarówno przed jak i w trakcie ERT. Wniosek jest sformułowany poprawnie.

Podsumowując jako recenzent powołany przez Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego stwierdzam, iż przedstawiona praca na stopień doktora nauk medycznych lek. Aleksandry Furtak wskazuje na jej dużą samodzielność i dojrzałość naukową. Oceniając bardzo wysoko w całości rozprawę doktorską uważam, że spełnia ona wymagania stawiane tego typu pracom, i wypełnia warunki określone w art.187 ustawy z dn. 20. 07.2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2022r poz.574 ze zm.).

Biorąc pod uwagę oryginalność przeprowadzonych badań, analizę licznych parametrów klinicznych i biochemicznych, opanowany nowoczesny warsztat badawczy i słuszność wysnutych wniosków z prawdziwą przyjemnością zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o dopuszczenie lek. med. Aleksandry Furtak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie stwierdzam, że praca jest nowatorska, wyniki będą miały zastosowanie w postępowaniu klinicznym, łączna punktacja sumaryczna 3 prac wynosi 210 pkt wg listy MEiN i w związku z tym wnioskuję o jej wyróżnienie.

Prof. dr hab. n. med. Iwona Beń-Skowronek

Iwona Beń-Skowronek

prof. dr hab. Iwona Beń-Skowronek
specjalista pediatra
endokrynolog