



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**KLINIKA CHOROÓB ZAKAŻNYCH I NEUROLOGII DZIECIĘCEJ
WYDZIAŁ LEKARSKI**

Kierownik Kliniki: prof. zw. dr hab. med. Magdalena Figlerowicz

Sekretariat: mgr Alicja Ciesielska tel.: +48 61 8491 362 60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33

Poznań 14.06.2022

Recenzja rozprawy doktorskiej

**pt. „ Analiza strategii eliminacji przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C w populacji
pediatrycznej”**

Lek. Magdaleny Pluty

z Kliniki Chorób Zakaźnych Wieku Rozwojowego

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych

i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Problem diagnostyki i terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C (pzw C) u dzieci stanowi istotny problem zdrowotny, niezależnie od faktu iż zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (ang. hepatitis C virus - HCV) u dzieci występują znacznie rzadziej niż u dorosłych. Choć postęp choroby w populacji pediatrycznej jest powolny i w początkowej fazie bezobjawowy, to jednak postępujący proces zapalny prowadzi w efekcie do uszkodzenia narządy, zmian zapalnych i włóknienie, w efekcie prowadząc do marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Z uwagi na wczesne zakażenie, u dzieci obserwuje się wieloletni postęp procesu zapalnego, co może skutkować rozwojem poważnych zmian u młodych dorosłych, a w wybranych przypadkach mogą one pojawić się jeszcze w dzieciństwie.

Światowa Organizacja Zdrowia wyznaczyła zaproponowała działania zmierzające do eliminacji zakażenia HCV jako problemu zdrowotnego do 2030 roku. Działania mają prowadzić do 90% redukcji liczby nowych zakażeń, 65% zmniejszenie śmiertelności związanej z zakażeniem oraz objęcie leczeniem 80% zakażonych. Z tego względu opieka specjalistyczna i terapia przeciwwirusowa powinna obejmować również populację dziecięcą. Nowoczesne i bezpieczne leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym powinny być dostępne również dla dzieci, będąc sposobem na ograniczenie transmisji i późnych następstw zakażenia HCV.

Celem prezentowanego cyklu publikacji jest analiza strategii eliminacji pzw C w populacji pediatrycznej. Temat pracy jest niezwykle ważny, aktualny i mający istotne implikacje kliniczne.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska oparta jest na cyklu 5 publikacji o łącznym współczynniku oddziaływania (Impact Factor) – IF=7,493 oraz liczbie punktów MEiN= 290. Prace zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach w latach 2019-2022. W skład cyklu wchodzi trzy prace poglądowe oraz dwie prace oryginalne, cztery prace zostały opublikowane w języku angielskim, a jedna w języku angielskim i polskim w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Doktorantka była pierwszym autorem w czterech z pięciu przedstawionych publikacji, a dołączone do rozprawy oświadczenia współautorów wskazują na znaczący jej wkład w przygotowanie koncepcji i projektu badań, zbieranie, analizę i interpretację danych oraz przygotowywanie manuskryptów do druku. Praca liczy 77 stron, w jej skład wchodzi: wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską, spis treści, wykaz stosowanych skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, wstęp, założenia i cel pracy, kopie opublikowanych prac, podsumowanie i wnioski, piśmiennictwo. Do pracy dołączono opinię komisji bioetycznej oraz oświadczenia wszystkich współautorów. Rozprawa została przygotowana w sposób przejrzysty i staranny, co ułatwia zapoznanie się z nią i ocenę przedstawionych wyników.

Tytuł pracy właściwie odzwierciedla jej treść. Streszczenia w języku polskim i angielskim dobrze podsumowują treść prac wchodzących w skład cyklu oraz wnioski wynikające z rozprawy. We wstępie Doktorantka opisuje w sposób zwięzły najważniejsze z punktu widzenia rozprawy zagadnienia dotyczące epidemiologii, roli wczesnej diagnostyki oraz możliwości terapeutycznych pzw C u dzieci. Ten fragment pracy świadczy o dobrym rozeznaniu Doktorantki w zakresie aktualnego stanu wiedzy w zakresie diagnostyki i terapii pzw C u dzieci, trafnie identyfikuje istniejące problemy i uzasadnia podjęcie tematu badawczego.

Założenia i cele pracy zostały sformułowane poprawnie. Za główny cel przedstawionego cyklu publikacji Doktorantka przyjęła analizę strategii eliminacji przewlekłego WZW C w populacji pediatrycznej. Postawiono również pięć celi szczegółowych w formie pytań badawczych, na które odpowiadają kolejne publikacje:

- aktualna sytuacja epidemiologiczna, diagnostyka i monitorowanie przebiegu zakażenia HCV oraz leczenie wzw C u dzieci (publikacja I)
- wpływ czynników ryzyka wywiadu epidemiologicznego na prawdopodobieństwo wykrycia zakażenia HCV u kobiet ciężarnych? (publikacja II)
- zidentyfikowanie czynników klinicznych i laboratoryjnych, które wpływają na odpowiedź na terapię skojarzoną PEG-IFN+RBV? (publikacja III)
- nowe strategie eliminacji HCV w populacji pediatrycznej? (publikacja IV)
- możliwości terapeutyczne pzw C u dzieci i młodzieży w Polsce? (publikacja V).

Pierwsza z publikacji (Pluta M, et al. Progress and Barriers Towards Elimination of Chronic Hepatitis C in Children. Klin Padiatr. 2021) jest pracą poglądową przedstawiającą aktualny stan wiedzy na temat epidemiologii, diagnostyki oraz leczenia zakażenia HCV w populacji pediatrycznej.

Praca jest dobrym punktem wyjścia dla podjętych przez doktorantkę pytań badawczych i stanowi wstęp do zagadnień przedstawianych w kolejnych publikacjach. .

Druga publikacja (Aniszewska et al. Hepatitis C infection among pregnant women in central Poland: Significance of epidemiological anamnesis and impact of screening tests to detect infection. *Adv Clin Exp Med*. 2019) dotyczy zagadnień epidemiologii oraz wykrywania zakażenia HCV wśród kobiet ciężarnych. W pracy poddano analizie wpływ obecności czynników ryzyka na prawdopodobieństwo wykrycia zakażenia HCV w dużej grupie 432 kobiet. Ponadto przeanalizowano wpływ badań przesiewowych u kobiet ciężarnych na wykrywalność zakażenia HCV. Głównym powodem wykonywania badań w kierunku zakażenia HCV w grupie badanej było stwierdzenie w wywiadzie położniczym czynników ryzyka zakażenia HCV lub narażenia zawodowego oraz odchyłań w podstawowych badaniach biochemicznych. Warto wspomnieć, że u części zakażonych kobiet nie stwierdzano istotnych przesłanek w wywiadzie, co dodatkowo przemawia za wykonywaniem badań screeningowych w kierunku zakażenia HCV u wszystkich kobiet ciężarnych.

Trzecia publikacja (Pluta M, et al. Pegylated interferon and ribavirin gone but not forgotten in the era of direct-acting antivirals. *Minerva Pediatr* (Torino). 2022) poświęcona jest tematyce leczenia pzw C oraz jej optymalizacji i indywidualizacji. Badanie zostało przeprowadzone w ramach grantu Młodzi Naukowcy finansowanego przez Warszawski Uniwersytet Medyczny. Celem badania było opracowanie modelu przedterapeutycznych uwarunkowań odpowiedzi na leczenie pegylowanym interferonem i rybawiryną (PEG-IFN+RBV) u dzieci < 12. r.ż. Badanie obejmowało również analizę polimorfizmów pojedynczych nukleotydów interleukiny 28B rs12979860 (IL28B). Potwierdzenie genotypu 3 HCV i sprzyjającego wariantu genetycznego polimorfizmu IL28B-CC przed rozpoczęciem leczenia PEGIFN+RBV i jego kontynuacja u pacjentów osiągających wczesną odpowiedź wirusologiczną miało istotne znaczenie kliniczne. Choć terapia PEG-IFN-RBV nie należy do aktualnie rekomendowanych, wyniki badania wskazują, że taka kuracja może być ewentualną alternatywą dla wybranych pacjentów szczególnie w krajach z ograniczonym dostępem do preparatów o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (ang. – directly acting antivirals - DAAs). Warto wspomnieć, że pomimo istotnych zmian w zakresie dostępności i rejestracji, program lekowy NFZ leczenia pzw C tymi preparatami nadal obejmuje wyłącznie pacjentów powyżej 18 r.ż.

Czwarta publikacja (Pluta M, et al. The microelimination approach – a new way of tackling hepatitis C in paediatric population. *Archives of Medical Science*. 2021.) została poświęcona wyzwaniom dla realizacji Globalnej Strategii eliminacji wzv C oraz przyczynom dotychczasowej marginalizacji populacji pediatrycznej. W pracy opisano istniejące luki w systemie opieki nad populacją pediatryczną zakażoną HCV. Przedstawiono koncepcję mikoreliminacji, koncentrującej się na mniejszych grupach zakażonych, umożliwiającą szybkie i efektywne wdrożenie procedur leczniczych, zwiększając szansę na eradykację wzv C.

Piąta publikacja (Pluta M, et al. On a straight path to HCV elimination in children – new prospects for hepatitis C treatment in Poland. Przegl Epidemiol. 2020) poświęcona jest zmianom standardu leczenia pzw C u dzieci. Praca przedstawia aktualne możliwości terapeutyczne, uwzględniając polskie realia. Efektem rewolucji w terapii pzw C jest zwiększenie skuteczności do niemal 100%. Mimo iż terapie oparte na DAAs pozostają niedostępne dla dzieci w ramach świadczeń gwarantowanych, eliminacja zakażenia HCV w polskiej populacji pediatrycznej jest realizowana. Dostęp do bezpiecznych i wysoce skutecznych leków DAAs umożliwiają trwające badania kliniczne.

W podsumowaniu Doktorantka przedstawiła wnioski płynące z opublikowanych badań i opracowań. Zostały one ujęte w pięciu punktach podsumowujących poszczególne publikacje. Za najistotniejszy uważam punkt dotyczący włączania u dzieci nowoczesnych kuracji DAAs, które mogą być stosowane od 3 r.ż. oraz konieczność unikania marginalizacji problemu pzw C w populacji pediatrycznej. Warto podkreślić, że prace składające się niniejszą rozprawę zostały zrecenzowane i opublikowane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Prace oryginalne zostały zaprojektowane i przeprowadzone poprawnie, a prace poglądowe przygotowane w sposób rzetelny, uwzględniający aktualny stan wiedzy. Tematyka łączy je w jeden spójny i dobrze zaplanowany cykl.

Piśmiennictwo opracowania obejmuje 67 pozycji, które są aktualne i starannie dobrane do przedstawianej tematyki. Ponadto każda z prezentowanych publikacji zawiera dodatkową bibliografię.

Z obowiązku recenzenta pozwalam sobie wskazać drobne uwagi i komentarze:

- praca dotycząca leczenia PEG-IFN+RBV podejmuje problem zróżnicowanej odpowiedzi na zastosowane leczenie w zależności od genotypu HCV; natomiast wstęp opracowania nie porusza zagadnień dotyczących samego wirusa i jego genotypów, co znacznie wzbogaciłoby opracowanie i ułatwiłoby odbiór 3 z przedstawionych publikacji
- warto również ujednolicić stosowane skróty – wg wykazu rybawiryny odpowiada skrót RBV, natomiast w pracy na stronach 25 i 29 pojawia się RIBA, czy Doktorantka ma na myśli to tę samą substancję?
- w publikacji dotyczącej wywiadu epidemiologicznego kobiet w ciąży zakażonych HCV brakuje mi informacji dotyczącej proporcji ewentualnie zakażonych dzieci; czy badacze mieli dostęp do tych danych?
- badanie dotyczące terapii PEG-IFN+RBV została przeprowadzone na grupie 17 zakażonych wertykalnie dzieci, co mogło istotnie wpłynąć na brak istotności w zakresie części badanych czynników predykcyjnych odpowiedzi na prowadzoną terapię przeciwwirusową; badacze również zwracają uwagę na ten fakt w przedstawionej publikacji omawiając ograniczenia swojego badania; czy planując badania dotyczące terapii DAAs w przyszłości można spróbować zminimalizować ten problem?

Przedstawione uwagi nie umniejszają wartości merytorycznej ocenianej rozprawy, a stanowią jedynie sugestie, które mogą być uwzględnione w planowaniu dalszych badań, i które mogą stanowić temat do dyskusji podczas obrony rozprawy doktorskiej.

Podsumowując, przedstawiona do recenzji rozprawa stanowi oryginalne dokonanie Doktorantki i świadczy o dobrym opanowaniu warsztatu pracy naukowej, wymaganym od kandydata na stopień doktora nauk medycznych. Praca podejmuje istotny problem kliniczny jakim jest diagnostyka i terapia pzw C u dzieci. Rozprawa przygotowana w formie cyklu publikacji stanowi dowód na przygotowanie Doktorantki do samodzielnej pracy naukowej. Choć tylko dwie publikacje z cyklu stanowią prace oryginalne, to pozostałe prace poglądowe stanowią bardzo dobrze przygotowane uzupełnienie tematu i stanowią niezbędny element w przedstawieniu zagadnień zgodnie z aktualną wiedzą medyczną. Opublikowanie prac wymagało od doktorantki dobrego przygotowania założeń, opracowania zagadnień, zaplanowania i przeprowadzenia badań, a także opracowania wyników i współpracy z innymi badaczami. Na przeprowadzenie jednego z opublikowanych badań Doktorantka samodzielnie pozyskała środki.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)”. Zwracam się do Wysockiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarz Magdaleny Pluty do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Równocześnie, biorąc pod uwagę wysoka wartość merytoryczna pracy, wnioskuję o jej wyróżnienie.

dr hab. n. med. Anna Mania



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**KLINIKA CHOROÓB ZAKAŻNYCH I NEUROLOGII DZIECIĘCEJ
WYDZIAŁ LEKARSKI**

Kierownik Kliniki: prof. zw. dr hab. med. Magdalena Figlerowicz
Sekretariat: mgr Alicja Ciesielska tel.: +48 61 8491 362 60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33

Poznań 14.06.2022

Wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej

lek. Magdaleny Pluty

z Kliniki Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

**pt. „Analiza strategii eliminacji przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C w populacji
pediatrycznej”**

Uwzględniając wysoką wartość merytoryczną publikacji ujętych w cyklu wnioskuje do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o wyróżnienie rozprawy doktorskiej le. Magdaleny Pluty. Zebrany cykl prac wyróżnia się wagą podjętej tematyki, stanowi cenne uzupełnienie i uzasadnienie dla aktualnie podejmowanych działań profilaktycznych i decyzji terapeutycznych.

O wartości rozprawy świadczy wysoki łączny współczynnik oddziaływania $IF=7,493$ oraz liczba punktów $MEiN= 290$, które znacznie przewyższają wymogi dla prac doktorskich.

Dr hab. Anna Mania

Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu