



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

dr hab. n. med. Małgorzata Czogała
Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej
Instytut Pediatrii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. Katarzyny Konończuk

„Ocena stężenia wybranych markerów gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz ich związek z występowaniem nadwagi i otyłości u dzieci i młodzieży po leczeniu przeciwnowotworowym”

Praca z Kliniki Pediatrii, Onkologii i Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Promotor: prof. dr hab. n. med. Katarzyna Muszyńska-Roślan

Promotor pomocniczy: dr hab. n. med. Eryk Latoch

Rozprawa doktorska powstała w oparciu o 2 spójne tematycznie prace naukowe opublikowane w recenzowanych, angielskojęzycznych czasopismach medycznych:

- 1 Konończuk, Katarzyna, Eryk Latoch, Beata Żelazowska-Rutkowska, Maryna Krawczuk-Rybak, and Katarzyna Muszyńska-Roślan. “Increased Levels of Adipocyte and Epidermal Fatty Acid-Binding Proteins in Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors.” *Journal of Clinical Medicine* 10, no. 8 (April 8, 2021): 1567. DOI: 10.3390/jcm10081567. **IF – 4.964, MNiSW – 140 pkt.**
- 2 Konończuk, Katarzyna, Katarzyna Muszyńska-Roślan, Karolina Konstantynowicz-Nowicka, Maryna Krawczuk-Rybak, Adrian Chabowski, and Eryk Latoch. “Biomarkers of Glucose Metabolism Alterations and the Onset of Metabolic Syndrome in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia.” *International Journal of Molecular Sciences* 23, no. 7 (March 28, 2022): 3712. DOI: 10.3390/ijms23073712. **IF – 5.600, MNiSW – 140 pkt.**

W obu pracach doktorantka jest pierwszym autorem, współautorami są promotor i promotor pomocniczy. Zarówno łączna punktacja Impact Factor (10,564) jak i punktacja MNiSW (280) zasługują na uznanie. Istotny wkład indywidualny doktorantki w poszczególnych pracach został potwierdzony przez wszystkich współautorów prac, co zostało udokumentowane odpowiednimi oświadczeniami załączonymi do rozprawy doktorskiej. Pozostały dorobek naukowy doktorantki w postaci 11 publikacji o łącznym IF 47,325 oraz punktacji MNiSW 1375 jest imponujący.

Struktura recenzowanej pracy jest typowa. Zawiera wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, zestawienie dorobku naukowego doktorantki, wstęp, omówienie prac wchodzących w skład rozprawy z opisem celów, metodyki, wyników i wniosków, publikacje składające się na dysertację, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo, oświadczenia współautorów publikacji, zgodnie z wymogami prac tego typu, zgodę Komisji Bioetycznej oraz wykaz skrótów.

Tematyka rozprawy dotycząca odległych powikłań leczenia przeciwnowotworowego u dzieci jest niezwykle istotna biorąc pod uwagę coraz większą skuteczność leczenia onkologicznego w tej grupie wiekowej i rosnącą grupę ozdrowieńców.

Tytuł rozprawy „Ocena stężenia wybranych markerów gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz ich związek z występowaniem nadwagi i otyłości u dzieci i młodzieży po leczeniu przeciwnowotworowym” jest nieco szerszy niż faktyczna tematyka prac wchodzących w skład rozprawy, które ograniczają się do pacjentów po leczeniu jednego nowotworu - ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL – acute lymphoblastic leukemia). Biorąc pod uwagę jednak, że ALL jest najczęstszym nowotworem dziecięcym nie stanowi to błędu.

We wstępie doktorantka przybliży tematykę przewlekłych toksyczności leczenia przeciwnowotworowego ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń metabolicznych – otyłości, cukrzycy, dyslipidemii i nadciśnienia. Największe ryzyko rozwoju otyłości dotyczy pacjentów po leczeniu ALL i guzów ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Autorka wskazuje na możliwe przyczyny rozwoju powikłań, jak ograniczenie aktywności ruchowej w trakcie leczenia, nieprawidłowe nawyki żywieniowe, przebyte leczenie w tym szczególnie radioterapia OUN, stosowanie dużych dawek steroidów. W dalszej części wstępu Doktorantka podsumowuje aktualny stan wiedzy na temat biomarkerów zaburzeń metabolicznych, takich jak: adipocytarne i epidermalne białka wiążące kwasy tłuszczowe, C-peptyd, grelina, glukozozależny peptyd insulinotropowy, glukagon, insulina, inhibitor aktywatorów plazminogenu typu I, rezystyna, leptyna i wisfatyna. Treść tej części rozprawy w interesujący sposób wprowadza w podejmowaną problematykę i świadczy o dobrym merytorycznym przygotowaniu Doktorantki.

Kolejny rozdział obejmuje omówienie prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej. Doktorantka kolejno prezentuje cele, metodykę, wyniki i wnioski obu prac. Pierwsza z prac dotyczy markerów zaburzeń lipidowych, adipocytarnego i epidermalnego białka wiążącego kwasy tłuszczowe (A-

FABP i E-FABP), u dzieci po leczeniu ALL. Cele pracy są jasno sprecyzowane. W opisie materiałów i metod Doktorantka krótko scharakteryzowała grupę badaną (62 dzieci po leczeniu ALL), opisała czynniki zespołu metabolicznego oraz przedstawiła sposób oceny stężeń. Brakuje jednak informacji na temat grupy kontrolnej, co bez znajomości całej publikacji, utrudniałoby interpretację przedstawionych wyników. W dalszej części Autorka w czytelny i zwięzły sposób przedstawia najważniejsze wyniki pracy. Stwierdzono istotnie wyższe stężenie A-FABP w grupie ozdowieńców w porównaniu do grup kontrolnej, w grupie pacjentów z nadwagą w porównaniu do osób z prawidłowym BMI oraz w grupie pacjentów z cechami zespołu metabolicznego w porównaniu do dzieci nie spełniających żadnych kryteriów zespołu. Parametr ten okazał lepszym predyktorem występowania zespołu metabolicznego niż E-FABP. Przedstawione przez Doktorantkę wnioski odpowiadają założonym celom pracy. Wykazano istotne zaburzenia metabolizmu lipidów w grupie ozdowieńców oraz stwierdzono, że FABP można uznać za predyktory tych zaburzeń.

Druga praca wchodząca w skład rozprawy dotyczy markerów zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz zależności pomiędzy nimi a występowaniem zespołu metabolicznego u dzieci po leczeniu ALL. Doktorantka w zwięzły sposób przedstawia cele pracy. W opisie materiałów i metod krótko opisuje grupę badaną (56 dzieci po leczeniu ALL), ponownie czynniki zespołu metabolicznego i sposób oceny markerów. Podobnie jednak jak w pierwszej pracy brakuje informacji na temat grupy kontrolnej. Wyniki zaprezentowane są w czytelny sposób. Wykazano różnice wybranych markerów zaburzeń gospodarki węglowodanowej w zależności od BMI, czasu od zakończenia leczenia, wartości HOMA-IR, występowania cech zespołu metabolicznego. Najlepszymi predyktorami otyłości i nadwagi w grupie badanej okazały się glukagon i leptyna. We wnioskach Doktorantka podkreśla rolę monitorowania pacjentów po zakończonym w dzieciństwie leczeniu chorób nowotworowych pod kątem zaburzeń metabolicznych, w związku z istotnie zwiększonym ryzykiem ich wystąpienia.

Kolejny rozdział zawiera publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej. Obie prace zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych po uprzedniej wnikliwej analizie niezależnych recenzentów, którzy wyrazili pozytywne opinie. Stąd wartość merytoryczna publikacji nie może podlegać dyskusji i dalszej ocenie.

W dalszej części rozprawy zawarto streszczenie pracy w języku polskim i angielskim.

Piśmiennictwo zawiera 29 pozycji. Cytowane publikacje zostały trafnie dobrane. Większość prac pochodzi z ostatnich 10 lat, co świadczy o aktualności podejmowanego tematu.

Kolejny rozdział zawiera informacje o charakterze udziału współautorów w publikacjach. Załączone zostały tu oświadczenia wszystkich współautorów prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej. Autorzy potwierdzają istotny wkład Doktorantki w powstanie publikacji i wyrażają zgodę na ich wykorzystanie w postępowaniu o nadanie stopnia doktora. Dalej zamieszczono zgody Komisji Bioetycznej na prowadzenie badań. Ostatni rozdział zawiera spis skrótów, co jest pomocne w czytaniu

dysertacji.

Podsumowując, tematyka pracy jest bardzo interesująca i istotna biorąc pod uwagę coraz większą liczbę osób wyleczonych z choroby nowotworowej w dzieciństwie. Próba ustalenia markerów powikłań metabolicznych u dzieci po leczeniu ALL może przyczynić się do wczesnego rozpoznania zaburzeń i wdrożenia odpowiedniego postępowania. Jest to kluczowe dla poprawy jakości i długości życia ozdrowieńców. Zastosowane metody badawcze nie budzą zastrzeżeń. Doktorantka prawidłowo przeprowadziła analizę uzyskanych danych i dokonała interpretacji wyników. Pomimo drobnych uwag zawartych w recenzji całość pracy oceniam bardzo pozytywnie.

Praca spełnia kryteria określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2023 poz. 742), dlatego zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z wnioskiem o dopuszczenie lek. Katarzyny Konończuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Małgorzata Czogała
lekarz specjalista od onkologii
onkologii klinicznej i hematologii
22184/B
980631317
Dr hab. med. Małgorzata Czogała

Kraków, 06.11.2024