

Recenzja pracy  
Wubel o wyprawie

Przewodnicząca  
Rady Dyscypliny Nauki Medyczne  
*Katarzyna Sierakowska*  
dr hab. Katarzyna Sierakowska, prof. UMK

75  
LAT



ŚLĄSKI  
UNIwersytet  
MEDYCZNY  
W KATOWICACH

Bytom, 7 lipca 2023

Dr hab. med. Jerzy Jaroszewicz, prof. SUM

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych i Hepatologii

Wydział Nauk Medycznych w Zabrze

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

## RECENZJA

**Rozprawy doktorskiej lek. Justyny Moppert**

**pt. „Powikłania hepatologiczne zakażenia EBV u dzieci z uwzględnieniem czynników  
predykcyjnych”**

przeprowadzonej pod kierunkiem: prof. dr hab. n. med. Małgorzaty Pawłowskiej (promotor) oraz  
dr hab. n. med. Krzysztofa Domagalskiego, prof. UMK

Zakażenie EBV, jedna z najczęstszych chorób wirusowych ludzi, już od dawna przestała być traktowana jako schorzenie banalne. Powikłania fazy wczesnej obejmują niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenię, uszkodzenie a nawet niewydolność wątroby, powikłania neurologiczne, zapalenie mięśnia sercowego, osierdzia i inne. Jednak nawet więcej niepokoju

budzi udział tego wirusa w patogenezie potencjalnych następstw odległych, takie jak choroby limfoproliferacyjne, nowotwory żołądka, gardła, nieswoiste choroby zapalne jelit, a nawet stwardnienie rozsiane. Co ważne, następstwa te dotyczą jedynie niewielkiego odsetka zakażonych, co zważywszy na fakt, że zakażenie EBV nabywa nawet 95% populacji wskazuje na wagę prac oceniających jego patogenezę, szczególnie w zakresie oceny czynników predykcyjnych następstw.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Justyny Moppert podejmuje właśnie tę tematykę. Doktorantka, przy użyciu licznych metod serologicznych, biochemicznych oraz genetycznych analizuje następstwa hepatologiczne pierwotnego zakażenia EBV u dzieci, przede wszystkim pod kątem, możliwości predykcji uszkodzeń mięsaszowych i cholestatycznych wątroby. Zważywszy jednak na zaawansowaną metodykę praca ta wykracza również poza aspekt pediatryczny mononukleozy zakaźnej, ponieważ ocenianie przez doktorantkę czynniki (miRNA, SNP BSEP) mogą rzutować również na pojawienie się następstw odległych, np. nowotworzenia w wątrobie czy też rozwoju przewlekłego zapalenia tego narządu.

Rozprawa jest napisana w języku polskim, liczy 80 stron, ma układ klasyczny i poza wykazami skrótów, tabel i rycin zawiera wprowadzenie, cele, precyzyjny opis zastosowanej metodyki, wyniki, dyskusję, wnioski, streszczenie oraz piśmiennictwo. Wyniki są dodatkowo wzbogacone 13 tabelami oraz 28 rycinami. Chciałbym na tym etapie podkreślić, że rozprawa jest napisana bardzo starannie, wartkim i precyzyjnym językiem naukowym oraz z dużą uwagą wobec szczegółów, co powoduje, że jej czytanie jest przyjemne.

Wstęp jest sporządzony skrupulatnie. Doktorantka opisuje w nim między innymi mechanizmy uszkodzenia wątroby, biologię EBV i jego znaczenie kliniczne, przybliża znaczenie patofizjologiczne cytokin oraz innych cząstek prozapalnych ocenianych na dalszych etapach oraz znaczenie miRNA oraz transportera błonowego BSEP. Na szczególnie podkreślenie zasługuje część wstępu zajmująca się budową i funkcją miRNA istotnych dla patogenezy chorób wątroby (miRNA 122, 21, 199a, 26b, 34a), która wskazuje na łatwość poruszania się doktorantki w tym dość trudnym obszarze patofizjologii.

Lekarz Justyna Moppert stawia 4 główne cele (hipotezy) swojej rozprawy doktorskiej, które są nie tylko spójne z naukowego punktu widzenia, ale przede wszystkim nowatorskie, nie tracąc przy tym aspektu praktycznego.

Liczebność włączonej do rozprawy grupy badanej pozwala na przeprowadzenie założonych analiz, jedynie grupa porównawcza (grupa III) powinna być większa, co jednak nie umniejsza uzyskanym wynikom, ponieważ zasadnicze porównania były dokonywane w obrębie dzieci zakażonych EBV z różnymi typami lub bez uszkodzenia wątroby. Zastosowana w rozprawie metodyka jest bardzo szeroka (markery serologiczne EBV, EBV-DNA ilościowe, surowicze stężenia IL-6, TNF-a, ICAM-1, ekspresja 5 miRNA oraz dwa polimorfizmy pojedynczego nukleotydu genu ABCB11). Nie odnalazłem w tekście się jedynie informacji nt. producenta zestawu zastosowanego do ilościowej oceny EBV-DNA. Dobór narzędzi naukowych wskazuje na umiejętność analitycznego planowania pracy naukowej doktorantki, gdzie cele naukowe są realizowane na różnych etapach („głębokościach”) patogenezы zakażenia EBV. Dobór metodyki wskazuje też na umiejętność pracy zespołowej doktorantki. Zastosowana metodyka statystyczna nie budzi wątpliwości, a projekt uzyskał pozytywną opinię komisji bioetycznej UMK Collegium Medicum w Bydgoszczy (KB 673/2018).

Wyniki są przedstawione bardzo skrupulatnie, również z opisem tych bez istotności statystycznej oraz wzbogacone czytelnymi rycinami i zdjęciami. Pierwsza część wyników dotyczy obrazu klinicznego choroby oraz analizy zależności pomiędzy uszkodzeniem wątroby, a EBV-DNA, stężeniami cytokin oraz ICAM-1. Najbardziej istotną zależność wykazano pomiędzy aktywnością ALT a IL-6 oraz GGTP a TNF-a, co przy braku zależności ALT z EBV-DNA wskazuje na immunologiczny mechanizm uszkodzenia hepatocytu oraz cholangiocytu w ostrym zakażeniu HBV. Moim zdaniem istotnym dodatkowym aspektem praktycznym byłoby dodatkowo umieszczenie histogramów ilościowego EBV-DNA dla poszczególnych grup (IA, Ib oraz II), co miałoby znaczenie praktyczne dla klinicystów badających ten wskaźnik. Co mnie zaskoczyło, to np. stosunkowo niskie wartości EBV-DNA < 640kopii/l u niektórych chorych z uszkodzeniem wątroby. Czy można je np. wytłumaczyć pobieraniem krwi do oznaczeń na różnych etapach ostrej fazy choroby? Czy krew była pobierana po rozpoznaniu, czy też po przyjęciu pacjentów do Kliniki?

W dalszej części wyników analizowana jest ekspresja miRNA oraz SNP genu ABCB11. Wyniki te są nie tylko spójne z naukowego punktu widzenia, ale też bardzo nowatorskie. O ile ekspresja miRNA w EBV jest w literaturze opisywana, o tyle ich zależność z dysfunkcją wątroby nie była w mojej wiedzy tak szczegółowo opisywana. Doktorantka wykazała, że dzieci z



mięszowym zapaleniem wątroby mają wyższą ekspresję miR-21, -122, -26b, -34a, -199a niż te z uszkodzeniem cholestatycznym, co może być istotne w rozumieniu mechanizmów zapalenia wątroby w przebiegu zakażenia EBV oraz potencjalnie służyć w opracowywaniu nowych biomarkerów. Co ciekawe, większość badanych miRNA wykazywała liniową zależność z aktywnością ALT, a niektóre nawet korelowały silnie (np.  $R=0.6$  dla miR-122). Wiedząc jakie znaczenie miRNA w patogenezie np. nowotworów wątroby, bardzo ważnym pozostaje pytanie czy ich ekspresja ulega normalizacji w miarę spadku aktywności ALT. Moim zdaniem na to ważne pytanie doktorantka powinna odpowiedzieć w dalszych etapach swojej pracy naukowej. Równie ciekawą zależność wykazano pomiędzy polimorfizmem rs2287622 genu ABCB11 a uszkodzeniem bieguna żółciowego, kiedy to obecność genotypu TT istnieje zwiększała ryzyko takiego uszkodzenia, zaś CC je zmniejszała nawet 4-krotnie.

Uzyskane wyniki są nowatorskie i mają nie tylko znaczenie poznawcze, lecz również potencjalne praktyczne, mogą być podstawą opracowywania nowych biomarkerów, a być może też ewentualnym punktem docelowym leków mających na celu zapobiegania onkogenezie.

Wyniki są krytycznie skonfrontowane ze stanem wiedzy w Dyskusji. Autorka nadaje kontekst swoich obserwacji w świetle prac światowych. Dyskusja jest spójna, pokazuje, nie tylko perspektywy, ale również ograniczenia pracy. Co więcej, wskazuje na możliwości potencjalnego wykorzystywania praktycznego niektórych wyników w praktyce.

Lek Justyna Moppert w podsumowaniu swojej rozprawy doktorskiej stawia prawidłowe wnioski, które są uzasadnione przeprowadzonymi analizami. Wnioski mają nie tylko charakter poznawczy, lecz także potencjalnie praktyczny i mogą być punktem wyjścia dalszych badań. Oceniając przedstawioną mi rozprawę chciałbym szczególnie podkreślić staranność zarówno w zakresie planowania metodyki, realizacji części badawczej, lecz również analizy i omawiania wyników. Kolejnym pozytywnym aspektem jest zastosowanie wielu technik badawczych, analizujących patogenezę powikłań wątrobowych zakażenia EBV z różnych perspektyw (klinicznej, biochemicznej, genetycznej). Chciałbym zachęcić doktorantkę do kontynuacji przeprowadzonych badań nie tylko w ramach większej grupy kontrolnej i badanej, ale też dłuższego czasu obserwacji (kwestia normalizacji bądź nie ekspresji badanych miRNA) oraz potencjalnego objęcia badaniami również osób dorosłych (u których te zmiany mogą być silniej wyrażone)

Podsumowując przedstawioną do oceny rozprawę doktorską lekarz Justyny Moppert pt. „Powikłania hepatologiczne zakażenia EBV u dzieci z uwzględnieniem czynników predykcyjnych” oceniam bardzo wysoko, uważam ją za wartościową naukowo oraz ważną z klinicznego punktu widzenia. Spełnia ona wymogi określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021r., poz. 478). Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie lekarz Justyny Moppert do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto z uwagi na wysokie walory naukowe wnoszę o wyróżnienie tej rozprawy doktorskiej.

Jerzy  
Jaroszewicz  
Z

Elektronicznie  
podpisany przez  
Jerzy Jaroszewicz  
Data: 2023.07.07  
14:53:26 +02'00'

Dr hab. med. Jerzy Jaroszewicz, prof. SUM

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych i Hepatologii

Wydział Nauk Medycznych w Zabrze

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

