

Dr hab. n. med. Anna Parfieniuk-Kowerda

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii

Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Ocena rozprawy na stopień naukowy doktora lek. Kingi Czarneckiej

pt. „Wpływ otyłości i powikłań metabolicznych na losy pacjenta i jego narządu po transplantacji wątroby”

Promotor: dr hab. n. med. Teresa Bączkowska

Promotor pomocniczy: dr hab. n. med. Olga Tronina

Stłuszczeniowa choroba wątroby związana z dysfunkcją metaboliczną (MASLD) stanowi od kilku dekad narastający problem zdrowia publicznego. Szacuje się, że może ona dotyczyć nawet 30% dorosłej populacji świata. W Europie częstość MASLD wynosi 17-48% w populacji ogólnej; jest najwyższa w Turcji, najniższa we Francji. Stłuszczeniowa choroba wątroby współwystępuje często z otyłością, insulinoopornością, cukrzycą typu 2, nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią. Szacuje się, że u 10% pacjentów ze stłuszczeniowym zapaleniem wątroby (MASH) w ciągu 10 lat może dojść do rozwoju zaawansowanego włóknienia i marskości wątroby. Wśród tych pacjentów około 7% w ciągu 5 lat rozwinie raka wątrobowokomórkowego (HCC). Co więcej, przy współwystępowaniu nadciśnienia tętniczego i cukrzycy typu 2 ryzyko HCC wzrasta 10-krotnie. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia dla Regionu Europejskiego chorobowość związana z HCC na tle MASLD wzrosła 2x w ciągu ostatnich 3 dekad, zaś zapadalność zwiększyła się o 50%. Najnowsze dane epidemiologiczne z lat 2022-2023 wskazują, że MASLD i jej powikłania (marskość, HCC) są pierwszą, co do częstości, przyczyną prowadzącą do transplantacji wątroby (OLTx) w USA i drugą w Europie (pierwszą w populacji kobiet europejskich) (Younosii et al. AASLD 2023,

Abstract #232; Devarbhavi H. et al. J Hepatol 2023; 79(2):516-537). Stąd też zagadnienia związane z zaburzeniami metabolicznymi, w tym, MASLD, oraz procesami karcynogenezy w kontekście transplantacji wątroby są aktualnym i coraz bardziej zyskującym na znaczeniu problemem medycznym.

Ocena merytoryczna pracy

Celem badań przeprowadzonych przez Doktorantkę, a zawartych w cyklu publikacji była analiza wpływu otyłości i innych powikłań metabolicznych na przeżywalność pacjentów po OLTx oraz weryfikacja skuteczności praktyk monitorowania pacjentów.

Przedstawioną do recenzji rozprawę doktorską stanowi cykl pięciu spójnych tematycznie prac (cztery oryginalne i jedna pogładowa), opublikowanych w recenzowanych czasopismach o łącznej punktacji IF- 7,9 pkt., MEiN – 240 pkt. Publikacje te stanowią część przygotowanego zwięzłego opracowania liczącego 161 stron, w skład którego wchodzi również rozdział: wstęp, streszczenie w języku polskim i angielskim, założenia i cel pracy, kopie opublikowanych prac, podsumowanie i wnioski, opinie komisji bioetycznej, informacje o udziale współautorów publikacji oraz piśmiennictwo. Doktorantka, Kinga Czarnecka, jest pierwszą autorką i autorem korespondencyjnym wszystkich artykułów zawartych w rozprawie doktorskiej, a jej istotny wkład w ich przygotowanie dodatkowo potwierdzają oświadczenia współautorów dołączone do pracy doktorskiej.

Zdefiniowane cele pracy obejmowały:

- (i) analizę zagadnień klinicznych, w szczególności metabolicznych, istotnych w kwestii zapewnienia kompleksowej i zindywidualizowanej opieki medycznej biorcom wątroby,
- (ii) ocenę profilu metabolicznego biorców wątroby, ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego i jego związku typem rozmieszczenia tkanki tłuszczowej,
- (iii) ustalenie częstości występowania zaburzeń metabolicznych u biorców wątroby i określenie czasu po przeszczepieniu, w którym się one rozwijają,
- (iv) przeprowadzenie analizy porównawczej profilu metabolicznego oraz trajektorii przyrostu masy ciała u pacjentów poddawanych transplantacji z powodu MASH i innych chorób wątroby,
- (v) ocenę wpływu zespołu metabolicznego rozpoznanego rok po przeszczepieniu wątroby na średnio- i długoterminowe wskaźniki przeżycia, ryzyko poważnych incydentów sercowo-naczyniowych i nowotworów złośliwych u biorców wątroby od zmarłego dawcy,

(vi) zbadanie związku między przedoperacyjnymi wartościami BMI a wynikami potransplantacyjnymi pacjentów poddawanych operacji przeszczepienia wątroby z powodu HCC.

Pierwsza praca cyklu jest publikacją poglądową. Doktorantka szczegółowo analizuje w niej dostępną literaturę dotyczącą zaburzeń metabolicznych w populacji pacjentów po transplantacji wątroby. Pani Kinga Czarniecka szczegółowo rozważa wszystkie aspekty kliniczne związane z zaburzeniami metabolicznymi w tej grupie chorych, prezentuje aktualne i przyszłe kierunki terapeutyczne, analizuje zależności pomiędzy leczeniem immunosupresyjnym a rozwojem otyłości. Publikacja Doktorantki traktuje temat obszernie i wyczerpująco, przedstawia aktualne zalecenia towarzystw naukowych transplantologicznych, hepatologicznych dotyczące prowadzenia pacjentów po przeszczepieniu wątroby, uwzględniając wpływ terapii immunosupresyjnej na ryzyko rozwoju powikłań metabolicznych. Publikacja ta jest cennym źródłem wiedzy praktycznej zebranej w jednej publikacji oraz dobrym wprowadzeniem do analizy i lepszego zrozumienia problematyki prac oryginalnych.

Druga publikacja z cyklu jest pracą oryginalną opartą o analizę populacji 100 pacjentów, którzy byli poddani operacji przeszczepienia wątroby trybem planowym. Doktorantka analizuje profil metaboliczny w tej grupie pacjentów. Identyfikuje czynniki ryzyka zaburzeń metabolicznych występujące zarówno przed, jak i po transplantacji wątroby. Podstawową interesującą obserwacją jest występowanie zespołu metabolicznego, który był zidentyfikowany u 4% kandydatów do przeszczepienia wątroby, zaś jego częstość wzrosła 54% po OLTx. Pacjenci, u których stwierdzono zespół metaboliczny po transplantacji wątroby, prezentowali niekorzystny profil metaboliczny przed przeszczepieniem. Czynnikiem ryzyka zespołu metabolicznego występującego *de novo* po OLTx zidentyfikowanymi przez Doktorantkę były m.in.: płeć męska, starszy wiek, marskość na tle zakażenia HCV jako przyczyna transplantacji wątroby, wyższe BMI oraz obecność cukrzycy typu 2 przed przeszczepieniem, ilość wisceralnej i podskórnej tkanki tłuszczowej. Natomiast w analizie wieloczynnikowej Pani Kinga Czarniecka udowodniła znaczenie wzrostu HbA1c, ferrytyny i hipertriglicydemii na rozwój zespołu metabolicznego. Ponadto wykazała brak bezpośredniego wpływu zastosowanego leczenia immunosupresyjnego na zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego. Temat został potraktowany przez Doktorantkę bardzo wyczerpująco. Czytając tę publikację, brakowało mi informacji dotyczącej czasu po transplantacji wątroby, w jakim dochodziło zwykle do rozwoju zespołu metabolicznego. Na to pytanie odpowiedź przyniosła kolejna publikacja załączona w cyklu prac.

W trzeciej publikacji (drugiej pracy oryginalnej) Pani Kinga Czarnecka analizowała długoterminowo częstość występowania zaburzeń metabolicznych wśród biorców wątroby oceniając profil metaboliczny oraz trajektorię przyrostu masy ciała u chorych poddanych transplantacji wątroby z powodu MASH oraz innych przyczyn. Doktorantka ustaliła okres po przeszczepieniu wątroby, kiedy dochodzi do rozwoju zaburzeń metabolicznych, analizując dane w odniesieniu do danych klinicznych, w tym współchorobowości w zakresie innych chorób na podłożu zaburzeń metabolicznych, parametrów antropometrycznych i stosowanej terapii immunosupresyjnej. Zmiany hemodynamiczne towarzyszące marskości wątroby oraz biochemiczne w odniesieniu do parametrów laboratoryjnych krwi mogą skutecznie maskować obecność wykładników zespołu metabolicznego, co Doktorantka celnie punktuje w dyskusji. Zwraca uwagę niska liczba pacjentów, u których przyczyną transplantacji wątroby była stłuszczeniowa choroba narządu (8,2%). W tej grupie chorych Doktorantka zaobserwowała podwyższone ryzyko rozwoju zespołu metabolicznego *de novo* oraz istotnie wyższy wskaźnik BMI, w porównaniu do chorych bez rozpoznanej choroby stłuszczeniowej wątroby w okresie przedtransplantacyjnym.

W publikacji czwartej będącej częścią cyklu Pani Kinga Czarnecka oceniała wpływ zespołu metabolicznego rozwijającego się po przeszczepieniu wątroby na średnio- i długoterminowe wskaźniki przeżycia, ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i nowotworów złośliwych w populacji biorców wątroby od zmarłego dawcy. Doktorantka bardzo szczegółowo przedstawiła graficznie protokół badania oraz koncepcję selekcji pacjentów. Wykazała, że w pierwszym roku po przeszczepieniu wątroby zespół metaboliczny rozwinął się u 20% pacjentów. Stosując krzywe przeżycia Kaplana-Meiera wykazała istotne statystycznie zmniejszone 3-, 5-, 10-letnie przeżycie w grupie pacjentów, u których doszło do rozwoju zespołu metabolicznego po transplantacji wątroby. Potwierdziła również zwiększone ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale nie nowotworów złośliwych w tej grupie chorych. Kandydatka zaobserwowała, że stłuszczeniowe zapalenie wątroby związane z dysfunkcją metaboliczną, jako etiologia choroby wątroby, poważne incydenty sercowo-naczyniowe przed przeszczepieniem i rozwój nowotworu złośliwego po przeszczepieniu były niezależnymi czynnikami predykcyjnymi śmiertelności całkowitej. W odniesieniu do długotrwałej opieki potransplantacyjnej Doktorantka słusznie podsumowała, że prowadzony lokalnie nadzór onkologiczny okazał się skuteczny jedynie w zakresie profilaktyki nowotworów przewodu pokarmowego i układu rozrodczego, natomiast niewystarczający w odniesieniu do nowotworów obszaru głowy i szyi, jak również minimalizowaniu ryzyka

wystąpienia potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej, które to dominowały w populacji badanej. Ważną obserwacją jest związek pomiędzy stosowaniem GSK, jako elementu immunosupresji podtrzymującej rok po przeszczepieniu, i stosowaniem cyklosporyny, a zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworów u biorców wątroby. Praca jest przygotowana w sposób bardzo szczegółowy, dokładny, wnikliwy i merytoryczny. Z obowiązku recenzenta mam tu jednak jedną uwagę. Dość kontrowersyjna wydaje się być konkluzja o ochronnym wpływie zespołu metabolicznego *de novo* 1 rok po transplantacji wątroby na procesy karcynogenezy („De novo MS at 1 year was found to be protective against de novo tumours”). Po analizie publikacji, wydaje mi się, że przynajmniej część pacjentów po OLTx, u których zdiagnozowano w późniejszym okresie nowotwory, w momencie wizyty 1 rok po transplantacji mogła mieć już zmiany metaboliczne w postaci katabolizmu związanego z wczesnym etapem karcynogenezy na długo przed zdiagnozowaniem nowotworu.

Piąta publikacja cyklu jest próbą oceny przydatności wskaźnika BMI jako wykładnika otyłości w przewidywaniu przeżycia całkowitego i ryzyka nawrotu HCC w przeszczepionej wątrobie u pacjentów poddawanych operacji transplantacji wątroby z powodu HCC w wątrobie własnej. W obserwacji Doktorantki 5-letnie przeżycie korelowało z niskimi wartościami AFP w okresie około transplantacyjnym, brakiem inwazji mikronaczyniowej guza w wątrobie własnej oraz spełnieniem tzw. kryteriów mediolańskich podczas kwalifikacji do OLTx. Pani Kinga Czarnecka wykazała, że oceniany przed transplantacją wątroby BMI nie miał istotnego wpływu na wznowę choroby nowotworowej oraz 5-letnie przeżycie pacjentów. Publikacja stanowi cenną analizę różnorodnych czynników mogących mieć wpływ na nawrót HCC w badanej grupie chorych.

Ocena metodologiczna pracy

W przedstawionym do recenzji dziele zwraca uwagę bogate piśmiennictwo, w zdecydowanej większości obcojęzyczne i aktualne. Publikacje są napisane poprawną i bogatą angielszczyzną, wskazują na znajomość tematu przez Autorkę i jej zaangażowanie praktyczne w prezentowaną problematykę.

Metodyka związana z gromadzeniem danych w publikacjach oryginalnych, jak również organizacja badań zostały opisane bardzo czytelnie, z dokładnym przedstawieniem planu badań, co bardzo ułatwia odbiór prac. Wyniki w publikacjach są przedstawione w postaci tabel i rycin. Przedstawienie graficzne wyników wzmacnia zdecydowanie odbiór pracy i czyni ją

przejrzystą. Tabela są bardzo czytelne, co zdecydowanie ułatwia analizę uzyskanych wyników. Całość pozwala czytelnikowi na lepsze zrozumienie i odbiór treści.

Zwraca uwagę unikatowa grupa będącą przedmiotem badań Pani Kingi Czarnieckiej. Badania podjęte przez Doktorantkę mają charakter epidemiologiczny, retrospektywny oraz kliniczno-kontrolny. Opierają się o obserwacje wąskiej grupy pacjentów poddanych transplantacji wątroby. Populacja została dobrana w sposób jednorodny z wykluczeniem pacjentów, u których dodatkowe czynniki mogłyby mieć wpływ na uzyskane w tych badaniach obserwacyjnych wyniki.

Wnioski odpowiadają na postulaty postawione w celach prac, są logiczne i wynikają bezpośrednio z przeprowadzonych badań.

Badania Doktorantki mają wysoki walor poznawczy, istotną wartość naukową, ale przede wszystkim praktyczną i znaczący potencjał wdrożeniowy. Z mojego punktu widzenia, jak recenzentki, nie znajduję w cyklu prac będących podstawą tej Rozprawy Doktorskiej istotnych błędów merytorycznych, nie mam również poważnych uwag. Publikacje Doktorantki dostarczają informacji „real-life” na temat szeroko pojętych zaburzeń metabolicznych u chorych poddanych transplantacji wątroby, wnoszą praktyczne informacje dotyczące modyfikacji leczenia i wyboru terapii immunosupresyjnej w tej grupie pacjentów oraz wskazują niedostatki monitorowania w zakresie chorób nowotworowych u osób z przewlekłym leczeniem immunosupresyjnym.

Wniosek końcowy

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lekarz Kingi Czarnieckiej pt. „Wpływ otyłości i powikłań metabolicznych na losy pacjenta i jego narządu po transplantacji wątroby” spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2023 poz. 742). W związku z powyższym, wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Kingi Czarnieckiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto, mając na uwadze, oryginalność rozprawy oraz znaczenie kliniczne uzyskanych w niej wyników, wnioskuję o jej wyróżnienie.