



UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Katedra i Klinika Neonatologii

Kierownik; prof. dr hab. med. Barbara Królak-Olejnik

Wasze pismo z dnia:

Wasz znak:

Nasz znak:

WL-30/ /25

Wrocław

Data

3.09 2025

Recenzja

Rozprawy doktorskiej lek. Tomasza Gindy,

pt.: „Czy wewnątrzmaciczna ekspozycja płodu na leki immunosupresyjne stosowane w czasie ciąży przez kobiety po transplantacji narządu ma wpływ na miana przeciwciał odpornościowych przeciwko chorobom zakaźnym u dzieci w obserwacji długoterminowej w porównaniu do populacji ogólnej?”

której promotorem jest prof. dr n.med. Bożena Kociszewska-Najman

Postęp w dziedzinie perinatologii oraz rozwój transplantologii dał szansę kobietom na posiadanie potomstwa. Jeszcze z końcem ubiegłego wieku przeszczepienie narządu stanowiło przeciwwskazanie do zajścia w ciążę. Aktualnie wiadomo, że ciąża u biorczyń narządu należy do ciąż wysokiego ryzyka i powinna być prowadzona w ośrodkach III stopnia referencyjności, posiadających odpowiednie doświadczenie. Do powikłań matczyno-płodowych immunosupresji stosowanej w trakcie ciąży należą stan przedrzucawkowy, rzucawka, poród przedwczesny, czy mała urodzeniowa masa noworodka. Wiedza na temat ciąży, rozwoju płodu, stanu noworodka i dziecka matki po transplantacji jest przedmiotem licznych analiz badawczych. W wielu krajach prowadzone są rejestry które aktualnie obejmują łącznie prawie 4000 matek i ich dzieci. W Polsce rejestry Poltransplantu to centralne bazy danych związane z transplantologią, niestety nie dotyczą kobiet ciężarnych, porodów po przeszczepieniu narządów ani potomstwa. Największą bazą danych, w odniesieniu do rozwoju postnatalnego, a także najwięcej publikacji dotyczących stanu noworodków i dzieci pochodzących z ciąż wysokiego ryzyka, ze względu na przeszczepienie nerki czy wątroby dysponuje promotor - prof. Bożena Kociszewska-Najman.

Mimo wielu lat prowadzonych badań i analiz, kolejny - aktualny doktorat stanowi uzupełnienie dotychczasowego stanu wiedzy o zagadnienia immunogenności i bezpieczeństwa szczepień ochronnych dzieci matek biorczyń narządów w obserwacji długoterminowej w Polsce.

Temat podjęty przez Doktoranta uważam za oryginalny, jednocześnie bardzo istotny z punktu widzenia nie tylko naukowego, ale przede wszystkim praktycznego. Na rozprawę doktorską składa się monotematyczny cykl trzech artykułów opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych indeksowanych w bazie pubmed lub/oraz znajdujących się na liście Journal Citation Reports.

- **Ginda Tomasz**, Taradaj Karol, Kociszewska-Najman Bożena. The influence of selected factors on the immunogenicity of preventive vaccinations against hepatitis A, B and influenza in solid organ transplant recipients undergoing immunosuppressive therapy - a review. *Expert Rev Vaccines*. 2022 Apr;21(4):483-497. doi:10.1080/14760584.2022.2027241.Epub2022Jan17
Liczba punktów MEiN: 100, IF = 6,2
- **Ginda Tomasz**, Taradaj Karol, Stelmaszczyk-Emmel Anna, Tronina Olga, Kociolek Patrycja, Jendro Oliver, Kociszewska-Najman Bożena. Does Intrauterine Exposure of the Foetus to Immunosuppressive Drugs Used by the Mother-The Organ Recipient- Affect the Development of Post-Vaccination Immunity against Selected Viral Diseases in Children of These Mothers in Postnatal Life? *Vaccines (Basel)*. 2023 Mar 27;11(4):738. doi:10.3390/vaccines11040738.
Liczba punktów MEiN: 140, IF = 5,2
- **Ginda Tomasz**, Taradaj Karol, Tronina Olga, Stelmaszczyk-Emmel Anna, Kociszewska-Najman Bożena. Evaluation of the Development of Post-Vaccination Immunity against Selected Bacterial Diseases in Children of Post-Solid-Organ- Transplant Mothers. *Vaccines (Basel)*. 2024 May 22;12(6):565. doi: 10.3390/vaccines12060565.
Liczba punktów MEiN: 140, IF = 5,2

Łączna wartość współczynnika oddziaływania IF wynosi 16,6 i 380 punktów według wykazu czasopism naukowych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. We wszystkich publikacjach lek. T. Ginda jest pierwszym autorem. Udział Doktoranta w przygotowaniu publikacji został potwierdzony stosownymi oświadczeniami współautorów.

Rozprawa doktorska ma układ typowy, na 73 stronach maszynopisu lek. T.Ginda umieścił słowa kluczowe, wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską, wykaz stosowanych skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, uzasadnienie połączenia publikacji w cykl, osiągnięcia naukowe na tle dotychczasowego stanu wiedzy, założenia i cel pracy, kopie publikacji stanowiących pracę doktorską, podsumowanie i wnioski, a także opinię komisji bioetycznej oraz oświadczenia współautorów.

W uzasadnieniu połączenia publikacji w cykl Doktorant założył, że pierwsza z prac będących przedmiotem rozprawy doktorskiej stanowi analizę aktualnego stanu wiedzy dotyczącego badanego zagadnienia, umożliwiając zrozumienie tematu i przygotowanie do podjęcia inicjatywy badawczej. Projekt ma bardzo nowatorski charakter, w bazach

publikacji medycznych brakuje badań oceniających immunogenność szczepień w grupie dzieci matek po przeszczepieniu narządów litych.

W pracy badawczej zasadniczym celem była ocena możliwego wpływ leków immunosupresyjnych na immunogenność szczepień ochronnych oraz próba identyfikacji czynników, mogących poprawić immunogenność szczepień w grupie pacjentów, których matki stosują przewlekłą immunosupresję z powodu transplantacji narządu litego. Cele szczegółowe Doktorant ujął w postawionych poniżej pytaniach

- Czy wewnątrzmaciczna ekspozycja płodu na leki immunosupresyjne stosowane przez kobiety ciężarne po przeszczepieniu narządu ma wpływ na zdolność wytworzenia i utrzymania przeciwciał poszczepiennych w późniejszych etapach rozwoju dziecka?
- Czy istnieje różnica w immunogenności szczepień ochronnych przeciwko poszczególnym chorobom zakaźnym pomiędzy grupami dzieci?
- Czy występują różnice w częstości i nasileniu niepożądanych odczynów poszczepiennych
- Czy istnieje potrzeba modyfikacji stosowanych schematów szczepień ochronnych w grupie dzieci matek po transplantacji narządu?
- Czy istnieją czynniki mogące zwiększać immunogenność szczepień u dzieci matek stosujących przewlekłą immunosupresję?

Cele pracy zostały niestety umieszczone po analizie publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej, co znacznie utrudnia czytanie i analizę - streszczenia publikacji znajdują się po wstępie i uzasadnieniu celowości podjętej pracy, następnie załączone zostały opublikowane prace, założenia i cele pracy doktorskiej.

Publikacja nr 1. - The influence of selected factors on the immunogenicity of preventive vaccinations against hepatitis A, B and influenza in solid organ transplant recipients undergoing immunosuppressive therapy - a review. Expert Rev Vaccines. 2022 Apr;21(4):483-497. doi:10.1080/14760584.2022.2027241 - stanowi przegląd dotychczas opublikowanych badań dotyczących wpływu wybranych czynników na immunogenność szczepień ochronnych u pacjentów po transplantacji narządu litego stosujących przewlekłe leczenie immunosupresyjne. Analizą objęto prace oryginalne i meta-analizy dostępne w bazach PubMed i Embase opublikowane w latach 1999 – 2021. Pomimo rozbieżności metodologicznych poszczególnych autorów, wyniki analizowanych prac jednoznacznie wskazują na słabszą odpowiedź poszczepienną u pacjentów stosujących immunosupresję. Mnogość schematów immunosupresji stosowanych w opiece potransplantacyjnej utrudnia porównanie wyników badań poszczególnych autorów, jak również określenie wpływu poszczególnych leków immunosupresyjnych na immunogenność szczepień ochronnych. Jednakże wyniki pojedynczych badań wskazują mykofenolan mofetylu (Mycophenolate mofetil - MMF) jako lek osłabiający serokonwersję w przypadku szczepień przeciwko grypie i WZW A. Jednocześnie nie określono

wpływu pozostałych, powszechnie stosowanych w opiece potransplantacyjnej odpowiedzi poszczepiennej. Praca poglądowa stanowi wprowadzenie do tematu będącego podstawą przeprowadzonych analiz badawczych. W publikacji przeglądowej poddana analizie pacjentów przyjmujących immunoterapię, czy były dostępne a zatem czy analizowano publikacje dotyczące dzieci pacjentów leczonych immunosupresyjnie?

Publikacja nr 2 - Does Intrauterine Exposure of the Foetus to Immunosuppressive Drugs Used by the Mother-The Organ Recipient- Affect the Development of Post-Vaccination Immunity against Selected Viral Diseases in Children of These Mothers in Postnatal Life? *Vaccines* (Basel). 2023 Mar 27;11(4):738. doi: 10.3390/vaccines11040738. - badania własne dotyczące oceny stężeń przeciwciał poszczepiennych przeciwko WZW A, WZW B, wirusowi odry, wirusowi polio. Grupę badawczą stanowiło 9 dzieci matek po transplantacji wątroby i 9 dzieci matek po transplantacji nerki w wieku 6-16 lat. Pacjenci rekrutowani byli spośród dzieci kobiet będących pod opieką poradni działającej przy Klinice Transplantologii, Immunologii, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych WUM. Grupę kontrolną stanowiło 21 dzieci dobranych względem wieku i płci, rekrutowanych z ogólnej populacji pediatrycznej. Oceniano stężenia przeciwciał poszczepiennych w klasie IgG: anti-HBsAg IgG, anti-measles IgG, anti-poliomyelitis 1-3 IgG. Miana przeciwciał oceniano metodą ELISA. Nie zaobserwowano różnic w immunogenności szczepień przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, polio i odrze między dziećmi matek po przeszczepieniu wątroby lub nerki a dziećmi z populacji ogólnej. Na podstawie badania nie stwierdzono różnic w immunogenności szczepień u dziecka w zależności od rodzaju przeszczepionego narządu u matki. Szczepienie dzieci matek biorczyń jest bezpieczne, a odsetek niepożądanych zdarzeń poszczepiennych nie różni się od populacji ogólnej. Uzyskane wyniki nie wskazały na potrzebę modyfikacji programu szczepień przeciwko HBV, odrze i polio w tej grupie pacjentów. Ze względu na różnorodność stosowanych schematów immunosupresji oraz małą liczebność grup uwarunkowaną trudno dostępną populacją jaką są dzieci matek po transplantacji narządu – w pracy nie porównano wpływu poszczególnych schematów immunosupresji na miana przeciwciał odpornościowych.

Publikacja nr 3 - Evaluation of the Development of Post-Vaccination Immunity against Selected Bacterial Diseases in Children of Post-Solid-Organ- Transplant Mothers. *Vaccines* (Basel). 2024 May 22;12(6):565. doi: 10.3390/vaccines12060565. - oceniano miana przeciwciał Anti-tuberculosis BCG IgG, Anti-Hemophilus influenzae B IgG, Anti-S. pneumococcal Vaccine IgG, Anti-Tetanus Toxoid IgG, Anti-B. pertussis antigens IgG, Anti-Diphtheria Toxin/Toxoid IgG. Nie stwierdzono różnic w immunogenności szczepień przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, gruźlicy, pneumokokom u dzieci matek po przeszczepieniu narządu łitego w porównaniu z ogólną populacją pediatryczną. Zwiększoną immunogenność szczepionki BCG wykazano u dzieci matek po przeszczepieniu nerki w porównaniu z dziećmi z populacji ogólnej. W grupie badawczej nie obserwowano zwiększonego odsetka występowania niepożądanych

odczynów poszczepiennych. Wykazano, że profil bezpieczeństwa analizowanych szczepionek bakteryjnych u dzieci matek po przeszczepieniu narządu litego jest porównywalny z populacją ogólną. Sugeruje się utrzymanie istniejących schematów szczepień i szczepienie dzieci matek biorców narządów zgodnie z kalendarzem szczepień obowiązującym dla dzieci w populacji ogólnej.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorant przedstawił następujące wnioski, w pełni odpowiadając na cele rozprawy doktorskiej:

- Terapia immunosupresyjna zmniejsza immunogenność szczepień u biorców graftów. Celem poprawy efektywności szczepień stosowane są różne modyfikacje, takie jak zwiększenie liczby dawek szczepionki, zmiana drogi jej podania czy wykorzystywanie preparatów zawierających adiuwanty.
- Gorsza odpowiedź poszczepienna kobiet po przeszczepieniu narządu nie przekłada się w sposób bezpośredni na pogorszenie immunogenności u ich dzieci, pomimo ich narażenia na wpływ immunosupresji w okresie prenatalnym.
- W odniesieniu do szczepionek przeciwko patogenom wirusowym, jak również większości patogenów bakteryjnych nie stwierdza się istotnych statystycznie różnic w immunogenności zarówno pomiędzy grupą dzieci matek po transplantacji wątroby a grupą kobiet po przeszczepieniu nerki, jak i w porównaniu do populacji ogólnej.
- Dzieci matek po przeszczepieniu nerki wykazują wyższe stężenie przeciwciał anty – BCG przeciwko *Mycobacterium tuberculosis complex*, niż dzieci matek po przeszczepieniu wątroby oraz dzieci zdrowe jednak przyczyna tej zależności na chwilę obecną jest niejasna i wymaga przeprowadzenia dalszych badań.
- Częstość występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych u dzieci matek po transplantacji narządu nie odbiega od ogólnej populacji pediatrycznej.
- Ze względu na brak różnic w immunogenności i tożsamy dla populacji ogólnej profil bezpieczeństwa, w odniesieniu do analizowanych szczepień sugeruje się stosowanie ogólnie obowiązującego Programu Szczepień Ochronnych u dzieci matek po transplantacji narządu.
- Uzyskanie pełnej wiedzy na temat funkcji układu odpornościowego dzieci matek po transplantacji narządu wymaga przeprowadzenia badań wielośrodkowych, na większej liczbie, grupie pacjentów z poszerzeniem analizy o parametry determinujące odpowiedź humoralną i komórkową.

Wniosek pierwszy jest wynikiem analizy publikacji i podsumowanych w opracowaniu w pozycji pierwszej i nie wynika z przeprowadzonych badań. Kolejne wnioski zostały bardzo rozbudowane, usunęłabym z każdego z nich matki stosujące immunosupresję po transplantacji

narządu, przecież tego tematu dotyczy poprawa zatem nie ma potrzeby podkreślać tego faktu w każdym kolejnym wniosku

Z obowiązku Recenzenta muszę zadać kilka pytań. Czy badania dotyczące przeciwciał przeciw wirusowych i przeciw bakteryjnych były wykonywane w tej samej grupie pacjentów? Dlaczego wybrano jako grupę badaną dzieci w wieku 6-16 lat, przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia, ale kryteria wieku nie zostały jednoznacznie wyjaśnione. Czy nie byłoby korzystniej przebadać dzieci w wieku 2-6 lat (krótszy czas stosowania immunosupresji u matki, ale również zakończone schematy szczepień i krótszy czas narażania na infekcje, a zatem być może bardziej wiarygodna odpowiedź na zastosowane szczepienia). Gdzie i w jaki sposób rekrutowano grupę kontrolną? Jak długo trwał okres rekrutacji tak specyficznej grupy pacjentów, według opinii Komisji Bioetycznej w okresie ubezpieczenia, nie zostało ono jednak dołączone do rozprawy doktorskiej. Czy na podstawie badań przeprowadzonych na grupie 9 dzieci matek po przeszczepieniu nerek i 9 po przeszczepieniu wątroby można tak jednoznacznie wnioskować, że szczepienia są bezpieczne, a objawy niepożądane nie występują częściej niż w populacji ogólnej. Pacjenci rekrutowani byli spośród dzieci kobiet będących pod opieką poradni działającej przy Klinice Transplantologii, Immunologii, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych WUM, kto kwalifikował dzieci do badania, czy były systematycznie badane przez pediatrę? Jak duża grupa pacjentów jest pod Państwa opieką, w jakim wieku są dzieci matek biorczyń narządów? Czy wszystkie były szczepione zgodnie z obowiązującym PSO? Warto przedstawić mocne i słabe strony przeprowadzonych badań, zostały one zaprezentowane w opublikowanych pracach, ale korzystniej byłoby podsumować je w rozprawie. .

Nie podano również ani w opublikowanych pracach ani w omówieniu tych publikacji formy finansowania badań.

Przedstawione prace są cyklem publikacji i stanowią spójną przekrojową analizę obejmującą wybrane, całkowicie nowatorskie zagadnienia, dotyczące analizy wpływu leków immunosupresyjnych stosowanych w ciąży na immunogenność wybranych szczepień u dzieci w obserwacji długoterminowej. Podkreślono że ekspozycja płodu in utero na leki immunosupresyjne stosowane przez matki biorczynie narządu nie wpływa na odpowiedź poszczepienną ich dzieci, zarówno przeciwko patogenom bakteryjnym, jak i wirusowym. Zwrócono uwagę, że szczepienia w tej grupie pacjentów, które

aktualnie wykonywane są zgodnie z obowiązującym PSO powinny zostać utrzymane. Nie wykazano, bowiem podstaw do modyfikacji schematów szczepień w grupie dzieci matek po transplantacji narządu.

W opublikowanych pracach pozycje piśmiennictwa zostały doskonale dobrane, niestety nie umieszczono wybranych najistotniejszych pozycji w opracowaniu będącym podstawą przewodu doktorskiego.

Rozprawa doktorska lek. Tomasza Gindy to wartościowe opracowanie naukowe, dostarczające nowych dla wiedzy klinicznej danych, które uzasadniają konieczność kontynuacji badań w tym zakresie. Podsumowując stwierdzam, że drobne uwagi krytyczne i pytania nie mają wpływu na ocenę merytoryczną przedstawionej do recenzji pracy. Doktorant w pełni odpowiedział na zagadnienia postawione w celu pracy i wykazał się dużą wiedzą kliniczną i teoretyczną w temacie badania. Wszystkie prace będące podstawą rozprawy zostały poddane ocenie przez niezależnych recenzentów w procesie publikacji, uzyskały pozytywne recenzje, dlatego ich wartość merytoryczna nie podlega dyskusji i dodatkowej ocenie.

Rozprawa doktorska lek. Tomasza Gindy, pt.: „Czy wewnątrzmaciczna ekspozycja płodu na leki immunosupresyjne stosowane w czasie ciąży przez kobiety po transplantacji narządu ma wpływ na miana przeciwciał odpornościowych przeciwko chorobom zakaźnym u dzieci w obserwacji długoterminowej w porównaniu do populacji ogólnej?” spełnia merytoryczne i formalne wymogi stawiane na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu oraz spełnia warunki określone w art.187 ust.1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj.Dz.U. 2018 poz.1668).

Mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Tomasza Gindy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

