

Prof. dr hab. med. Tomasz Mach  
Kierownik Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii  
Katedry Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych UJ CM

Kraków, dnia 8.04.2019 r.

## O C E N A

rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Panek-Jeziornej

"Zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych w nieswoistych zapaleniach jelit" wykonana na podstawie uchwały Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu i pisma Dziekana z dnia 4.03.2019 r.

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NZJ), do który należy choroba Leśniowskiego - Crohna (ChLC) i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) są chorobami o nie do końca poznanej etiopatogenezie. Uwzględnia się w niej czynniki genetyczne, środowiskowe, w tym narażenie na stres, niewłaściwą dietę, zaburzenia mikrobioty jelitowej, immunologiczne i infekcyjne. Choroby mają przewlekły charakter z okresami zaostrzeń i remisji, czyli wyciszenia procesu zapalnego i objawów, wśród których głównym objawem WZJG i częstym w ChLC jest biegunka. W rozpoznaniu uwzględnia się wywiad, badanie przedmiotowe, badania endoskopowe, histopatologiczne, radiologiczne i immunologiczne. NZJ ujawniają się najczęściej w młodym wieku i mają istotny wpływ na jakość życia chorych, na decyzje dotyczące wyboru zawodu i ich życie rodzinne. Częstość NZJ narasta, zwłaszcza w krajach uprzemysłowionych, najwięcej rejestruje się w krajach Ameryki Północnej i Europy.

Dotychczasowe badania wykazały, że kwasy żółciowe odgrywają istotną rolę w regulacji wielu funkcji jelit, a zaburzenia ich wchłaniania mogą brać udział w patogenezie NZJ. Wychodząc z tych założeń, lek. Magdalena Panek-Jeziorna podjęła się przeprowadzenia badań z tego zakresu u chorych z NZJ pod opieką naukową dr hab. Agaty Mulak z Katedry i Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Przedstawiona do oceny Rozprawa Doktorska lek. M. Panek-Jeziornej zawiera 107 stron. Wstęp napisany został na 29 stronach (1/3 pracy, str. 7-35) i podzielony na dwie części. W pierwszej Doktorantka przedstawiła definicję NZJ, ich epidemiologię, etiologię i objawy kliniczne WZJG i ChLC. W rozpoznawaniu tych chorób uwzględniła aktualne klasyfikacje i wskaźniki aktywności WZJG i ChLC, a opisem leczenia kończy tą część wstępu. Druga część dotyczy kwasów żółciowych. Lek. Magdalena Panek-Jeziorna opisała ich znaczenie fizjologiczne,

biosyntezę i krążenie jelitowo-wątrobowe, ilustrując to na przejrzystym schemacie. Następnie przedstawiła jelitowy czynnik wzrostu fibroblastów (FGF19), zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych i metody ich rozpoznawania stwierdzając, że nową metodą w diagnostyce zaburzeń ich wchłaniania jest oznaczanie stężenia FGF19 w surowicy (str. 31). Kolejny podrozdział wstępu dotyczy leczenia zaburzeń wchłaniania i syntezy kwasów żółciowych oraz znaczenia tych kwasów w patogenezie chorób jelit.

Recenzent podkreśla, że wstępny rozdział pracy doktorskiej został opracowany niezwykle przejrzysto, ułatwiając czytającemu zapoznanie się z problemem klinicznym badanych przez Doktorantkę chorych i zrozumienie podstaw dotyczących fizjologii i patologii krążących w organizmie kwasów żółciowych oraz niejasności związanych z ich udziałem w patogenezie przewlekłej biegunki. Wstęp został opracowany bardzo szczegółowo w oparciu o poprawnie dobrane piśmiennictwo, a przygotowując ten rozdział Doktorantka wykazała się bardzo dobrą znajomością podjętego tematu.

W kolejnym rozdziale "Założenia i cel pracy" lek. M. Panek-Jeziorna (str. 36-37) nawiązała do niektórych zagadnień podanych we wstępie, zwracając uwagę, że badany w pracy FGF19 jest jednym z nowych testów wykorzystanych w diagnostyce zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych. Głównym celem pracy była weryfikacja przedstawionej przez Doktorantkę hipotezy, iż zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych lub mechanizmów regulacji ich krążenia jelitowe-wątrobowego mogą być związane z nasileniem objawów i aktywnością NZJ. Lek. M. Panek-Jeziorna postawiła sobie za cel: ocenę przydatności nowego testu oznaczania stężenia FGF19 w surowicy w rozpoznawaniu zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych u chorych z NZJ, określenie zmian stężenia FGF19 w surowicy chorych w okresie zaostrzenia i remisji NZJ i ocenę zależności tych stężeń FGF19 z nasileniem objawów klinicznych, wskaźnikami aktywności klinicznej i endoskopowej, parametrami laboratoryjnymi i markerami stanu zapalnego - stężenie kalprotektyny w stolcu i CRP w surowicy.

Kolejny, krótki (5 stron, str. 38-42) rozdział pracy doktorskiej zawiera "Materiał i Metody" (strony 38-42). W rozdziale tym lek. M. Panek-Jeziorna przedstawiła badane grupy tj. 62 chorych z NZJ i 19 osób zdrowych. Chorych z NZJ podzieliła na 4 grupy: 15 chorych z WZJG w okresie remisji i 16 w zaostrzeniu oraz 15 chorych z ChL-C w remisji i 16 w zaostrzeniu. Podała kryteria włączenia i wyłączenia oraz informację o uzyskaniu zgody lokalnej Komisji Bioetycznej. Doktorantka posłużyła się szczegółowym kwestionariuszem złożonym z 50 pytań, który zamieściła na końcu pracy. Podała kliniczną i endoskopową ocenę aktywności chorób,

zastosowane badania laboratoryjne i bardzo krótko metodykę ELISA oznaczania stężenia FGF19 w surowicy i kalprotektyny w stolcu przy pomocy zestawów komercyjnych. Na końcu tego podrozdziału krótko zaprezentowała właściwie dobrane metody analizy statystycznej.

Kolejny rozdział "Wyniki" (str. 43-67) lek. M. Panek-Jeziorna przedstawiła w formie opisowej oraz na 20 tabelach i 10 rycinach. Wśród badanych chorych było 40% z WZJG-R z remisją endoskopową, zaś w podgrupie WZJG-Z u 75% chorych zmiany zapalne obejmowały całą okrężnicę. Natomiast u 73% chorych z ChLC zmiany były w końcowym odcinku jelita krętego, u 27% w okrężnicy i u 79% w okolicy krętniczo-kątniczej i okrężnicy.

Doktorantka wykazała, że stężenia FGF19 u chorych z zaostrzeniem zarówno WZJG, jak i ChLC były niższe niż u chorych w okresie remisji. Ponadto stężenie surowicze FGF19 ujemnie korelowało z liczbą wypróżnień, typem uformowanego stolca i aktywnością kliniczną ChLC. Natomiast nie było zależności FGF19 z aktywnością zmian endoskopowych u chorych obu typów NZJ. U pacjentów z WZJG stężenie FGF19 ujemnie korelowało z bólami brzucha i markerami stanu zapalnego, czyli stężeniami kalprotektyny w kale i CRP w surowicy.

W rozdziale Dyskusja (str. 68-81), lek. M. Panek-Jeziorna omówiła rezultaty własnych badań i porównała je z wynikami innych autorów. Dyskusja wykazuje bardzo dobrą znajomość tematu i opanowanie piśmiennictwa. Należy podkreślić, że w dyskusji Doktorantka wykazała swobodną umiejętność posługiwania się danymi z piśmiennictwa, jak i konfrontacji własnych wyników badań z wynikami innych autorów.

Lek. M. Panek-Jeziorna kończy pracę 7 wnioskami (str. 82), które znajdują pełne potwierdzenie w przeprowadzonych badaniach i zawierają odpowiedź na założony cel pracy. I tak, Doktorantka wykazała, że (1) obniżenie stężenia FGF19 w surowicy u 38% pacjentów z zaostrzeniem ChLC potwierdza przydatność FGF19 jako nowego markera zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych; (2) stężenie FGF19 w surowicy, pomimo utrzymywania się w granicach normy u większości pacjentów z WZJG i ChLC, wykazuje wahania zależne od fazy choroby, co wskazuje na związek mechanizmów regulacji krążenia jelitowo-wątrobowego kwasów żółciowych z aktywnością NZJ, (3) ujemna korelacja między stężeniem FGF19 a liczbą wypróżnień, typem uformowania stolca oraz aktywnością kliniczną ChLC potwierdza rolę zaburzeń wchłaniania kwasów w patogenezie biegunki u tych chorych, (4) brak korelacji między stężeniem FGF19 a aktywnością zmian endoskopowych w WZJG i ChLC potwierdza obserwację, że ocena aktywności klinicznej NZJ i biomarkerów słabo koreluje ze stanem zapalnym błony śluzowej, (5) stymulacja wydzielania FGF19 w remisji WZJG i ujemna korelacja między jego

stężeniem w surowicy a markerami stanu zapalnego u pacjentów z WZJG może wskazywać na bezpośrednie przeciwzapalne działanie FGF19 lub w wyniku pobudzenia osi FXR-FGF19, (6) ujemna korelacja między stężeniem FGF19 a dolegliwościami bólowymi w WZJG może wskazywać na potencjalne działanie analgetyczne FGF19 lub osi FXR-FGF19 i (7) dynamika zmian stężenia FGF19 w zależności od fazy NZJ wskazuje na nowe cele terapeutyczne związane z aktywacją receptora FXR stanowiącego kluczowy element osi jelitowo-wątrobowej.

Streszczenia w języku polskim (str. 83-85) i języku angielskim (str. 86-88) są bardzo dobrze opracowane i zawierają najważniejsze informacje dotyczące założeń pracy doktorskiej, celu, zastosowanych metod, uzyskanych wyników i wnioskach wynikających z tych badań. Na końcu pracy zamieszczonych jest 129 pozycji piśmiennictwa (str. 89-98), głównie pochodzenia zagranicznego, opublikowanych w latach od 1904 (praca Leśniowskiego) do 2019, przy czym większość stanowią pozycje z ostatnich lat. Piśmiennictwo jest poprawnie opracowane i cytowane według kolejności omawianego problemu. Na końcu pracy Doktorantka załączyła spis 29 tabel i 10 rycin i załącznik "Kwestionariusz dla pacjentów....." z 50 pytaniami.

Oceniana praca doktorska lek. Magdaleny Panek-Jeziornej jest oryginalną pracą badawczą i dotyczy ważnego zagadnienia naukowego, jakim są nie do końca poznane zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych w WZJG i ChLC. W tej bardzo dobrze, poprawnie zaplanowanej i starannie przeprowadzonej pracy naukowej Doktorantka podjęła się przedstawienia dotąd niebadanego zastosowania nowej techniki oceny wchłaniania kwasów żółciowych w NZJ opartej na pomiarze w surowicy czynnika wzrostu fibroblastów 19 (FGF19). Ten interesujący problem naukowy jest zarazem niezwykle ważny z punktu widzenia poznawczego i klinicznego. Doktorantka przedstawiła jasno cel swoich badań, które w pełni zrealizowała, zastosowała w pracy właściwe techniki badawcze i poprawnie dobrane testy analizy statystycznej. Praca napisana jest pięknym językiem polskim i czyta się ją z przyjemnością, a wyniki badań są udokumentowane i przedstawione w postaci dobrze opracowanych tabel i rycin. Praca doktorska lek. M. Panek-Jeziornej stanowi wartościowy przyczynek poznawczy, posiada znaczenie praktyczne i walory nowatorskie wynikające z zastosowania nowego testu diagnostycznego oceny zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych przy pomocy pomiarów stężenia FGF19 w surowicy krwi chorych. Dowodzi dojrzałości Doktorantki, zdolności i umiejętności prowadzenia pracy naukowej.

Po szczegółowym zapoznaniu się z przedstawioną Pracą Doktorską lek. Magdaleny Panek-Jeziornej nie wnoszę uwag krytycznych.

Z uwagi na fakt, iż Doktorantka przedstawiła jasno założenia i cel pracy, zakwalifikowała poprawnie grupy chorych z NZJ i grupę kontrolną, zastosowała stosowne do tematyki pracy metody badawcze, starannie przeanalizowała wyniki, które poprawnie przedyskutowała z uwzględnieniem aktualnego piśmiennictwa, a przede wszystkim uwzględniając nowatorski charakter oceny zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych w NZJ przy pomocy dotąd nie stosowanej metody opartej na pomiarze w surowicy czynnika wzrostu fibroblastów 19 - wnioskuje o wyróżnienie Pracy Doktorskiej lek. Magdaleny Panek-Jeziornej.

W podsumowaniu uważam, że Rozprawa Doktorska lek. Magdaleny Panek-Jeziornej spełnia formalne wymagania określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym (Dz.U. nr 65/90 poz. 386) i w związku z powyższym przedkładam Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Magdaleny Panek-Jeziornej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

K I E R O W N I K  
Katedry Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych  
Uniwersytetu Jagiellońskiego-Collegium Medicum

*Tomasz Mach*  
**Prof. dr hab. med. Tomasz Mach**  
Prof. dr hab. med. Tomasz Mach