

prof. dr hab. med. Piotr Fichna

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Marty Glińskiej pt.:
Ocena odpowiedzi na leczenie ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu (rhGH)
niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe do czasu trwania ciąży (SGA) w
populacji sześciu ośrodków uniwersyteckich w Polsce.**

Działając w oparciu o uchwałę Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie z dn. 24.10.2023 r. przedstawiam recenzję rozprawy doktorskiej lek. Marty Glińskiej.

Przedstawiona rozprawa doktorska lek. Marty Glińskiej bazuje na dwóch opublikowanych artykułach, w których Doktorantka jest pierwszym autorem, a pozycja Promotor odpowiada roli koordynatora całości badań:

1. Marta Glińska et al. Response to Treatment with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) of Short Stature Children Born Too Small for Gestational Age (SGA) in Selected Centres in Poland. *J. Clin. Med.* 2022, *11*, 3096. <https://doi.org/10.3390/jcm11113096>; IF 3,9; MNiSW 140 pkt.
2. Marta Glińska et al. Difficulties in Interpreting IGF-1 Levels in Short Stature Children Born Small for Gestational Age (SGA) Treated with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) Based on Data from Six Clinical Centers in Poland. *J. Clin. Med.* 2023, *12*, 4392. <https://doi.org/10.3390/jcm12134392>; IF 3,9; MNiSW 140 pkt.

Oprócz kopii ww. artykułów zostały też przedstawione potwierdzenia udziału wszystkich współautorów oraz ich zgody na wykorzystanie artykułów jako osnowy rozprawy doktorskiej. Ponadto, w opisie części metodycznej Autorka wskazała na fakt, że badania uzyskały pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (KB.006.79.2023) oraz zostały przeprowadzone w zgodzie z Deklaracją Helsińską. Wynika stąd, że te **nieodzowne elementy formalne zostały dopełnione i wskazane w rozprawie.**

Rozprawa doktorska lek. Marty Glińskiej wraz ze wszystkimi elementami poprzedzającymi treść zasadniczą, jak podziękowania i dedykacje, jak wykaz skrótów i spis treści oraz wraz z załącznikami, w tym także obie kopie artykułów, obejmuje 92 strony. Kopie artykułów zawierają swoje wykazy piśmiennictwa, jednak dla potrzeb opracowania rozprawy została ona wyposażona w swój wykaz obejmujący 50 pozycji. Uporządkowanie treści ma części i cechy typowe dla opisu badań naukowych.

Wstęp obejmuje logicznie uporządkowane opisy kilku zagadnień poczynając od historycznego zarysu nt. wprowadzenia terapii hormonem wzrostu, poprzez definicje dzieci zbyt małych wobec czasu trwania ciąży i dalszych implikacji takiego stanu wyjściowego dla niskorosłości



a także dla rozwoju innych dodatkowych chorób, po zasady kwalifikowania do terapii rhGH. Dalsze części wstępu wskazują na sposoby oceniania odpowiedzi dzieci leczonych hormonem wzrostu na tę terapię z uwzględnieniem różnych czynników mogących ten efekt modyfikować; wspomniano także o ryzyku działań niepożądanych przypisywanych jako możliwe w przebiegu leczenia z rhGH. Wreszcie ostatnie podrozdziały wstępu poświęcono znaczeniu IGF-1 dla procesu fizjologicznego wzrastania oraz jego generowania podczas terapii rhGH, zaznaczając też szereg okoliczności wpływających na oznaczane stężenia tego czynnika wzrostowego.

Wstępu daje zwarty, logicznie uporządkowany przegląd zagadnienia, któremu poświęcona jest cała rozprawa w dalszych częściach. Niemniej, nie udało się Autorce uniknąć pewnych detalicznych nieścisłości, np.:

- (str. 10) opisując zjawiska prowadzące do ograniczenia wzrastania płodu w IUGR użyła określenia, że dochodzi do „skrócenia długości kończyn”; wszak te kończyny nie były dłuższe i skróciły się, ale doszło do ograniczenia ich wydłużania się.

- (str. 15) pojawia się określenie, że IGF-1 „stymuluje chrząstki wzrostowe do podziału”; tu chodzi o podziały chondrocytów tychże chrząstek, a nie ich samych.

- (str. 16) tu pojawia się trochę chaosu w pospiesznie wymienionych różnorodnych efektach działania IGF-1, np. proliferacja i stymulowanie aktywności mitogennej komórek praktycznie pokrywają się, chociaż wymienione w tym szeregu różnicowanie komórek zwykle nie idzie z nimi w parze.

- (str. 17) pisząc o trójskładnikowym kompleksie Autorka stwierdza, że stabilizuje on hormon wzrostu itd. niestety, nie jest to błąd pojedynczy, gdyż w oryginalnym artykule w wersji angielskiej jest też takie stwierdzenie – powielenie błędu w tłumaczeniu ? ; tu powinno być wymienione IGF-1, nie hormon wzrostu.

- i zaraz poniżej jest stwierdzenie ważne dla przedstawionych badań, ale domagające się doprecyzowania – chodzi o wskazanie, że „hGH jest wydzielany pulsacyjnie i ma pół-okres trwania we krwi 20-50 min.”, a IGF-1 „ma bardziej trwały profil wydzielania w ciągu dnia”; jest to istotna niedokładność opisu, gdyż okres półtrwania IGF-1 we krwi to ok. 10 min., a jego faktycznie znacznie dłuższa dostępność wynika z sukcesywnego uwalniania (nie wydzielania!) z puli związanej z IGF-BPs.

Cele pracy ujęto w dwóch punktach. Pierwszy wskazuje na ocenę odpowiedzi na leczenie z pomocą rhGH u dzieci ze zbyt małą masą ciała przy urodzeniu. Natomiast drugi wskazuje na



zamiar oceny stężeń IGF-1 badanych w ośrodkach prowadzących leczenie z rhGH w relacji do efektów leczenia i strategii modyfikowania dawek hormonu wzrostu.

Material i metody zawierają swój opis w kolejnym rozdziale, przywołując dwa artykuły, w których szczegóły metodyczne badań zostały już ujęte. Z drugiej strony, następuje tu ważne wskazanie, że pacjenci pochodzili z różnych ośrodków uniwersyteckich w Polsce, które prowadzą kwalifikacje dzieci niskorosłych do leczenia z rhGH wg jednolitych i na bieżąco kontrolowanych kryteriów, a także stosują te same zasady dla kontroli efektów takiej terapii i decyzji dot. kontynuacji tego leczenia. Wynika to ze stosowania się do krajowego Programu Lekowego, co wymusza ujednoczenie postępowania wobec 235 (137 chłopców) dzieci włączonych do retrospektywnej oceny w opisywanych tu badaniach.

Uwagi dotyczące metod:

Autorka zaznacza, że oznaczenia IGF-1 miały miejsce podczas porannych wizyt kontrolnych (tryb ambulatoryjny), jednak wypadaloby dodać coś więcej o kondycji tych pacjentów, np. czy byli wolni od jakiejś dodatkowej choroby, czy otrzymywali jakieś dodatkowe leczenie poza terapią rhGH itp. – patrz wg Tabeli 2.

Tab. 3. – kolumny nieco nieuporządkowane. Wśród parametrów ocenianych w trakcie wizyt kontrolnych nie uwzględniono skali Tannera (wszak dzieci rozpoczynały terapię najczęściej ok. 9 roku życia i mogły postępować w dojrzewaniu, inne rozpoczynały leczenie z dojrzewaniem w toku) i wieku dzieci (zwłaszcza, że jest wyrażany w miesiącach).

Autorka stwierdza, że we wszystkich uczestniczących w badaniach ośrodkach IGF-1 był oznaczany metoda immunoenzymatyczną, ale zaraz potem wymienia ośrodki z opisem ich metod i okazuje się, że w Krakowie pomiary wykonywano metodą RIA. Dla potrzeb drugiej publikacji podzielono pacjentów na 5 grup wg metody oznaczania IGF-1 w ośrodkach, ale mogłoby być tych grup 3, gdyż Katowice, Warszawa i Wrocław korzystają z tego samego systemu oznaczania a metoda ta jest zgodna z zastosowaną w badaniach włoskich traktowanych jako referencyjne.

Jako odniesienie dla grup badanych z poszczególnych ośrodków wybrano włoską normę populacyjną, która budzi zaufanie ze względu na znaczną liczbę przebadanych dzieci. Aczkolwiek, autorzy tego opracowania w opisie metod dają bardzo skąpe informacje nt. populacji badanej (nie eksponują też strony etnicznej), a potem w dyskusji i w określeniu ograniczeń własnych badań wskazują na brak pełnej kontroli dotyczącej stanu zdrowia dzieci, u których oznaczano IGF-1 (wykluczono jedynie te z niedoborem GH). Można domyślać się,

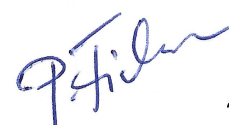
że wobec różnych metod oznaczeń IGF-1 w różnych polskich ośrodkach, podjęto próbę odniesienia ich wyników do zewnętrznego standardu. Tematem pracy jest ocena efektów leczenia niskorosłych dzieci urodzonych z niedostateczną masą ciała. Stąd powstaje pytanie, dlaczego zamiast odnosić wyniki oznaczeń IGF-1 do populacyjnie „obcego” standardu z mocno niepewnym statusem zdrowotnym badanych pacjentów, nie wykorzystano porównań wewnątrz polskich ośrodków włączonych do badań przez odniesienie stężeń IGF-1 u dzieci z SGA lub IUGR do oznaczeń w tych samych ośrodkach (zachowano by tę samą metodę analizy) u dzieci niskorosłych, ale urodzonych jako normo-wagowe i też leczonych rhGH? Powstałaby rzeczywista grupa kontrolna dla porównania z wszystkimi grupami obciążonymi SGA.

Wyniki stanowią następny rozdział rozprawy. Są one przedstawione bardzo czytelnie w rozprawie – wszystko rozpisane w punktach, a materiał ilustracyjny jest do znalezienia w pracach opublikowanych.

Dyskusja nie znalazła się w przygotowanej rozprawie doktorskiej, chociaż istnieje podzielona na odpowiednie części obecne w oryginalnych artykułach wchodzących w skład przedłożonego opracowania badawczego.

W odniesieniu do pierwszego artykułu poświęconego efektom terapii z rhGH u dzieci urodzonych z niską masą ciała, zwraca uwagę podkreślenie heterogenności badanych grup, gdy uwzględnić charakterystykę pacjentów, poza kryterium ich małej masy urodzeniowej. Znalazło to wyraz w ich różnej odpowiedzi na leczenie, ale też silnie sugeruje potrzebę indywidualnego dostosowywania terapii z rhGH do obserwowanych efektów we wzrastaniu. Drugim ważnym i podkreślonym elementem było zwrócenie uwagi na zróżnicowane w poszczególnych grupach i indywidualne stężenia IGF-1 traktowanego jako wykładnik działania podawanego hormonu wzrostu. Podkreślono wagę tego wskaźnika w terapii, gdyż obok obserwowanych efektów wzrostowych ma on udział w decyzji o dawkach rhGH, a nawet zawieszeniu jego podawania.

W drugim artykule poświęconym ocenie stężeń IGF-1 w trakcie leczenia i różnic między ośrodkami oraz odniesieniu do zewnętrznego, włoskiego standardu, Autorzy podjęli bardzo ciekawy temat dot. potrzeby dobrego zrozumienia znaczenia - interpretacji stężeń IGF-1 w trakcie terapii hormonem wzrostu dzieci z małą masą urodzeniową. Słusznie zasugerowano potrzebę ujednoczenia metod a także standardów oznaczania tego hormonalnego czynnika wzrostowego w Polsce oraz celowość pewnego zmodyfikowania wskazań zawartych w Krajowym Programie Leczenia Hormonem Wzrostu przy ocenianiu stężeń IGF-1.



W brakującej w omówieniu całej dysertacji doktorskiej dyskusji czytelnik mógłby oczekiwać nieco spekulacji o charakterze analizy patofizjologicznej próbującej wytłumaczyć spostrzegane w obu pracach różne efekty terapii rhGH w grupach dzieci z SGA, jak również niektóre rozbieżności między stężeniami IGF-1 u leczonych dzieci a spodziewanymi efektami wzrostowymi. W badaniach nad IGF-1 w leczeniu rhGH dzieci z małą masą ciała pominięto udział białek wiążących, zwłaszcza IGF-BP3, ew. też ALS. Natomiast, słusznie wskazano na ew. źródła możliwych błędów, także przed-laboratoryjnych i laboratoryjnych, dla oznaczeń i późniejszej oceny uzyskiwanych wyników IGF-1. Doktorantka zapewne zechce nieco uzupełnić te punkty podczas obrony 😊

Wnioski są przedstawione odrębnie dla badań zawartych w każdej z publikacji.

Wnioski dotyczące odpowiedzi na leczenie hormonem wzrostu - w tej grupie wniosków za dużo jest powtórzenia wyników z przewagą na niekorzyść faktycznego wnioskowania.

1. We wniosku pierwszym można by dopowiedzieć, że chodzi o kryteria, które stosuje się u dzieci normo-wagowych przy urodzeniu, a które nie „sprawdzają się” dla SGA leczonych z rhGH.
2. Wniosek drugi i 4 mogą z powodzeniem zostać połączone (2+4), bo dotyczą tego samego problemu w odniesieniu do grup SRS i FAS, co ilustruje heterogeny charakter odpowiedzi na terapię rhGH..
3. Najlepsze efekty poprawy wzrastania następują u pacjentów przed dojrzewaniem płciowym i w pierwszym roku terapii z rhGH – czy to jest wyróżnikiem dla SGA, czy raczej typowe także dla dzieci normo-wagowych?
4. (wniosek do połączenia z 2.)
5. Właściwym byłoby sformułowanie wspólnego wniosku z połączenia 5+6+7, gdyż bazują one na obserwacji dużej liczby dzieci SGA, które wg ogólnych kryteriów kontroli leczenia rhGH w programie leczniczym mają złą odpowiedź na terapię i dlatego trzeba dla tych grup pacjentów kryteria te zmodyfikować, aby nie ograniczały możliwych korzyści z leczenia.

Wnioski dotyczące interpretacji stężenia IGF-1 w trakcie terapii rhGH dzieci SGA:

1. Znacząca część dzieci z SGA ma wartości stężeń IGF-1 przekraczające normę, co prowadzi do ograniczenia dawkowania rhGH najprawdopodobniej ze szkodą dla końcowej poprawy wzrastania – tu wniosek bez istotnych uwag.
2. Skoro jest wymóg stosowania się do przyjętych kryteriów kontroli leczenia rhGH, to wskazane byłoby ujednoczenie kryteriów i metod oznaczania IGF-1 w Polsce u dzieci

poddanych rygorom tego samego programu lekowego (niekoniecznie zcentralizowane laboratorium) – zgoda.

3. Zasadne jest podjęcie ustalenia także norm dla populacji polskiej, które pozwoliłyby zoptymalizować kontrolę leczenia tak dzieci z SAG/IUGR, jak i tych z prawidłową masą urodzeniową – racja.


Podsumowanie recenzji

Duet opublikowanych prac tworzących osnowę pracy doktorskiej stanowi spójny zestaw badań podjętych w obszarze o dużym znaczeniu praktycznym i tak można go scharakteryzować. W recenzji poczyniłem wiele uwag i komentarzy, z czego znaczna część dotyczy raczej precyzji sformułowań, bądź strony edytorskiej, a komentarzy merytorycznych jest niewiele i nie mają zasadniczego znaczenia dla pozytywnej oceny rozprawy. Ich obecność w recenzji jedynie podkreśla inspirujący charakter pracy, co zapewne będzie miało też swoją kontynuację w dalszych badaniach. Zaproponowałem pewne rearanżacje wniosków, co nie burzy ich znaczenia merytorycznego. Główne ustalenia opisanych badań upatruję z jednej strony w wykazaniu, że dzieci z SGA/IUGR są populacją heterogenną o różnej reaktywności na leczenie rhGH oraz wymagają dostosowania dla nich kryteriów oceny tego leczenia, a z drugiej strony wykazano jak trudna także w kontekście specyfiki badanych grup, jest interpretacja IGF-1 dla oceny efektów leczenia niskorosłości. Postulat uporządkowania strony metodycznej oznaczeń IGF-1 dla populacji dzieci w Polsce jest także w tych badaniach udowodniony.

Praca jest bardzo wartościowa oraz spełnia formalne i merytoryczne wymogi dla dysertacji doktorskiej. Proponuję jej wyróżnienie *cum laude*.

Wnoszę o zgodę Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego na udział **lek. Marty Glińskiej** w dalszych etapach przewodu doktorskiego.

Poznań, dn. 17 listopada 2023 r.


prof. dr hab. med. Piotr Fichwa
specjalista endokrynolog, specjalista endokrynolog i diabetolog, specjalista endokrynolog i diabetolog, specjalista endokrynolog i diabetolog
WWW: 9718875 tel. 604 464 505