

Uniwersytet Medyczny
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii
Kierownik: prof. dr hab. Elżbieta Poniewierka

Wrocław 23.12.2020 roku

Recenzja

„Wpływ choroby i leczenia na zmianę mikrobiomu u dzieci z chorobą Leśniowskiego i Crohna

Dr n med Kinga Kowalska - Dupłaga ukończyła studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej im. Mikołaja Kopernika w Krakowie w 1991r

W 1995 roku zdała egzamin specjalizacyjny w zakresie pediatrii I stopnia a w 2000 roku została specjalistą z zakresu pediatrii II stopnia. Egzamin specjalizacyjny z zakresu gastroenterologii zdała w 2013 roku a w 2016 roku została specjalistą z zakresu gastroenterologii dziecięcej. Posiada dyplomy umiejętności badań endoskopowych górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego wydane przez Polskie Towarzystwo Gastroenterologii.

W 2002 roku na podstawie rozprawy doktorskiej : „Ocena preparatu Lactobif (Bifidobacterium ruminantium) w ostrej bieguncie rotawirusowej oraz wpływ na odpowiedź immunologiczną przeciwko rotawirusom” uzyskała tytuł naukowy doktora nauk medycznych.

Jest zatrudniona na stanowisku adiunkta w Klinice Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Dorobek naukowy dr Kingi Kowalskiej –Dupłagi to: (z wyłączeniem publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego) suma Impact Factor: 39,555 , suma pkt. MNiSW: 543,5 liczba cytowań (dot. wszystkich publikacji): 290 , współczynnik Hirscha (dot. wszystkich publikacji): 8

Na osiągnięcie naukowe będące podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego: „Wpływ choroby i leczenia na zmianę mikrobiomu u dzieci z chorobą Leśniowskiego i Crohna” składa się cykl trzech powiązanych tematycznie prac naukowych dotyczących oceny wpływu choroby i leczenia na zmianę mikrobiomu i mykobiomu u dzieci z chorobą Leśniowskiego i Crohna. Wartość liczbowa tych publikacji to: suma Impact Factor: 10,475 ,suma pkt. MNiSW: 320.

Warto podkreślić, że większość publikowanych przez kandydatkę prac naukowych jest powiązanych i dotyczy znaczenia mikroflory w etiopatogenezie chorób u dzieci.

Mikroflora jelitowa aktualnie jest uważana za najważniejszy czynnik patologiczny wielu chorób, nie tylko przewodu pokarmowego. Należy jednak podkreślić znaczenie badań naukowych, które dokumentują jej rolę w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. Obserwujemy stały wzrost zachorowań na te choroby a nadal nieznana jest konkretna przyczyna tego zjawiska. Wydaje się, że mikrobion jelitowy jest jednym z tych poszukiwanych czynników.

Uważam, więc że prace stanowiące składową osiągnięcia naukowego dr Kingi Kowalskiej-Dupłagi znakomicie wpisują się we współczesne kierunki badań.

W pierwszej pracy, zatytułowanej: “Dependence of Colonization of the Large Intestine by Candida on the Treatment of Crohn's Disease” oceniano różnice w kolonizacji przewodu pokarmowego grzybami z rodzaju Candida pomiędzy pediatrycznymi pacjentami z chorobą Leśniowskiego-Crohna a dziećmi zdrowymi. Ponadto przeanalizowano zmiany ilościowe jakie zachodzą u pacjentów w zależności od stosowanego leczenia: wyłącznego dojelitowego leczenia żywieniowego (ang. exclusive enteral nutritionu - EEN) i terapii biologicznej z zastosowaniem Infliximabu (IFX). Badaniem objęto 61 pacjentów: 48 z nowo rozpoznaną ChLC, u których zastosowano EEN i 13 zakwalifikowanych do terapii biologicznej oraz 17 zdrowych dzieci. W badanych grupach pobierano próbki stolca, w których oceniano ilościowo grzyby z rodzaju Candida za pomocą metody quantitative real-time PCR (qPCR). W trakcie interwencji terapeutycznej w obu grupach nastąpiło istotne statystycznie obniżenie aktywności choroby (ocenianej przy pomocy skali PCDAI). W obu grupach doszło też do zmniejszenia liczby Candida, ale różnica była statystycznie istotna tylko w grupie leczonej IFX. Natomiast po leczeniu, nie stwierdzano istotnych statystycznie różnic co do liczby Candida pomiędzy obydwoimi grupami terapeutycznymi i grupą kontrolną.

Badanie wykazało, że leczenie IFX doprowadziło do statystycznie istotnego zmniejszenia liczby grzybów z rodzaju *Candida*; po terapii indukcyjnej była ona porównywalna z liczbą grzybów kolonizujących przewód pokarmowy u dzieci zdrowych.

Jest to jedna z nielicznych prac dotyczących roli grzybów w NZJ. Duża liczba grzybów u pacjentów z nowo rozpoznaną ChLC oraz u tych, z bardzo wysoką aktywnością choroby, może być wynikiem długotrwałego procesu chorobowego, ale może także przemawiać za udziałem grzybów w patogenezie ChLC. Nie można również wykluczyć, że w połączeniu z zaburzeniami genetycznymi i immunologicznymi, grzyby mogą przyczyniać się nie tylko do zapoczątkowania procesu chorobowego, ale także do podtrzymywania aktywnego stanu zapalnego. Żadna z zastosowanych interwencji leczniczych nie dokumentuje bezpośredniego wpływu na mykrobiom. Jednak obydwie metody leczenia mają udowodniony wpływ na tzw. gojenie śluzówkowe. Można zatem domniemywać, że obniżenie liczebności grzybów jest wskaźnikiem zdrowienia i poprawy obronnej czynności bariery śluzówkowej.

Autorzy sugerują, że obniżenie liczebności grzybów jest wskaźnikiem zdrowienia i poprawy obronnej czynności bariery śluzówkowej. Badanie to dostarcza dodatkowych informacji na temat wieloczynnikowego charakteru ChLC i może przyczynić się do modyfikacji podejścia terapeutycznego w tej chorobie.

W drugiej pracy pt „Differences in the intestinal microbiome of healthy children and patients with newly diagnosed Crohn's disease” badano skład mikrobiomu u nowo rozpoznanych, wcześniej nie leczonych dzieci z ChLC. Ocena składu mikrobiomu w takiej grupie pacjentów daje możliwość określenia zmian, na które nie ma wpływu leczenie, powikłania i długotrwały przebieg ChLC. W badaniu dokonano porównania mikrobiomu pacjentów ze zdrowymi rówieśnikami i dokonano korelacji mikrobiomu z aktywnością kliniczną ChLC i biochemicznymi wskaźnikami stanu zapalnego. Badanie jest jednym z nielicznych obejmujących stosunkowo dużą i jednorodną grupę pacjentów pediatrycznych a uzyskane wyniki potwierdziły występowanie dysbiozy w próbkach kału, a nie w tylko biopsjach błony śluzowej. Ma to szczególnie duże znaczenie u dzieci, gdyż wskazuje na brak konieczności inwazyjnych procedur w celu uzyskania materiału do badania.

Wyniki są zbliżone do tych, które stwierdzano w badaniach u pacjentów dorosłych z NZJ co może wskazywać na istnienie określonego, niezależnego od wieku wzorca zmiany mikrobiomu u pacjentów z ChLC. Ponadto w badaniu stwierdzono zależność pomiędzy różnorodnością szczepów bakteryjnych, a stężeniem kalprotektyny w kale. Pacjenci z niskim stężeniem kalprotektyny (poniżej 100 µg/g) posiadali bogatszą i bardziej zróżnicowaną mikrobiotę jelitową niż pacjenci z poziomem kalprotektyny powyżej 100 µg/g. Zwiększony stopień dysbiozy pozostawał również w związku z aktywnością kliniczną ocenianą w skali PCDAI. Uzyskane wyniki mogą stanowić podstawę do badań nad terapiami modyfikującymi mikrobiom.

Trzecia praca wchodząca w skład osiągnięcia naukowego pt: „Changes in the Intestinal Microbiota Are Seen Following Treatment with Infliximab in Children with Crohn's Disease”, miała na celu określenie wpływu pierwszego etapu leczenia biologicznego, czyli tzw. terapii indukującej remisję, na mikrobiom jelitowy dzieci z ciężką postacią ChLC.

Indeks dysbiozy różnił się istotnie statystycznie pomiędzy grupą kontrolną i grupą terapeutyczną przed leczeniem oraz u pacjentów przed i po leczeniu indukcyjnym. Natomiast po leczeniu nie stwierdzano już istotnej różnicy co do wartości indeksu dysbiozy w porównaniu z grupą kontrolną. Analiza profili funkcjonalnych mikrobiomu wykazała, że nawet po leczeniu u pacjentów, wykorzystuje on inne szlaki metaboliczne niż w grupie kontrolnej co może być indukowane przez lek biologiczny. Wyniki badania wskazują również, że monitorowania odpowiedzi na leczenie w oparciu o ocenę zmian mikrobiomu może być dodatkowym czynnikiem prognostycznym obok obecnie używanych skal klinicznych czy oceny stężenia kalprotektyny w kale.

W podsumowaniu, po analizie dorobku naukowego kandydatki wchodzącego w skład osiągnięcia naukowego, pragnę uwypuklić wysoki poziom warsztatu naukowego zastosowanego w badaniach z wykorzystaniem najnowocześniejszych technik biologii molekularnej oraz doskonale dopasowane metody analizy statystycznej, które pozwoliły na przejrzyste przedstawienie uzyskanych wyników badań.

Inne obszary zainteresowań naukowych dr n med. Kingi Kowalskiej-Dupłagi dotyczą szeroko pojętej gastroenterologii dziecięcej. Przeprowadzone badania i publikacje są związane między innymi z rolą probiotyków i ich przydatnością kliniczną, epidemiologią i patomechanizm biegunki o etiologii rotawirusowej, oceną przydatności diagnostyczno-rokowniczej różnych mediatorów

stanu zapalnego, produkowanych i wydzielanych do surowicy, stolca i śliny, podłożem genetycznym nieswoistych zapaleń jelit, zapaleniem trzustki u dzieci.

Dr Kinga Kowalska-Dupłaga brała czynny udział w 2 grantach KBN, których celem była ocena odpowiedzi humoralnej po szczepieniu przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A oraz po szczepieniu trzynastowalentną skoniugowaną szczepionką pneumokokową u pacjentów z NZJ. Wyniki wielośrodkowych badań obejmujących odpowiednio 134 i 178 pacjentów zostały opublikowane w cyklu prac. W sumie brała udział w pracach badawczych w zakresie 7 grantów KBN i 16 projektach badawczych w ramach prac statutowych.

Kandydatka do tytułu naukowego doktora habilitowanego brała udział w wielu wielośrodkowych badaniach realizowanych na terenie całego kraju. Od 2018r. jest przedstawicielem Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie w Polskiej Sieci Badań Klinicznych w Pediatrii – POLPEDNET.

Jako nauczyciel akademicki nie tylko prowadzi zajęcia dydaktyczne ale również bierze czynny udział w tworzeniu i realizacji egzaminów testowych, układaniu harmonogramów zajęć, opiece nad praktykami studentów, prowadzi seminaria i wykłady. Była też opiekunem Studenckiego Koła Naukowego w Klinice Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia. Jest autorem 17 rozdziałów w podręcznikach dla studentów i lekarzy.

Pod jej kierunkiem 6 lekarzy zakończyło szkolenie specjalizacyjne z zakresu pediatrii, 3 lekarzy kontynuuje szkolenie, w tym jedna osoba z gastroenterologii dziecięcej. Dr Kinga Kowalska – Dupłaga pełni rolę promotora i recenzenta prac magisterskich i licencjackich na Kierunku Dietetyka Wydziału Lekarskiego UJ CM.

Za swoje osiągnięcia naukowe i dydaktyczne była wielokrotnie nagradzana.

Dr Kinga Kowalska – Dupłaga odbyła wiele staży naukowych i zawodowych w kraju i zagranicą. Czynnie uczestniczyła w 118 (65 ogólnopolskich, 53 o skali międzynarodowej) spotkaniach naukowo-szkoleniowych prezentując na nich swoje osiągnięcia naukowe. Jest również recenzentem prac kierowanych do druku w naukowej literaturze fachowej.

Kandydatka jest również zaangażowana w organizację wielu spotkań naukowo szkoleniowych na skalę krajową oraz w obrębie Województwa Małopolskiego. Była między innymi

współorganizatorem III Kongresu Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci w Krakowie oraz XXXII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego.

Kandydatka jest czynnym zawodowo lekarzem, pracującym w Klinice Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie i w Pracowni Endoskopowej, gdzie pełni całodobowe dyżury.

Jest więc przykładem osoby łączącej z powodzeniem swoje pasje naukowe z pracą na rzecz chorych dzieci czego dowodem są jej osiągnięcia naukowe.

Po analizie dorobku naukowego oraz osiągnięć organizacyjnych, dydaktycznych i popularyzatorskich dr n med. Kingi Kowalskiej – Dupłagi, uważam, że postępowanie w kierunku uzyskania tytułu naukowego doktora habilitowanego jest całkowicie uzasadnione.

Kandydatka ma odpowiedni dorobek naukowy, przekładający się na wysoki współczynnik wpływu i indeks cytowani. Jest doświadczonym i zaangażowanym nauczycielem akademickim, wykazuje się też aktywnością w organizacji wydarzeń naukowo-szkoleniowych. Należy podkreślić bardzo ukierunkowane zainteresowania naukowe kandydatki. Już na początku swojej drogi naukowej było to znaczenie bakterii jelitowych i dysbiozy w etiologii chorób u dzieci czego ukoronowaniem jest osiągnięcie naukowe pt „Wpływ choroby i leczenia na zmianę mikrobiomu u dzieci z chorobą Leśniowskiego i Crohna”.

Po analizie osiągnięć naukowych i dydaktycznych oraz zapoznaniu się z publikacjami wchodzącymi w skład cyklu osiągnięć uważam, że dr n. med. Kinga Kowalska-Dupłaga spełnia warunki, które upoważniają ją do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego w dziedzinie Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu w dyscyplinie Nauki Medyczne, zgodnie z art.219 ust 1 pkt 2 i 3 ustawy z dnia 2018 roku – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

Prof. dr hab. Elżbieta Poniewierka