

**KLINIKA CHORÓB WEWNĘTRZNYCH I GASTROENTEROLOGII
CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY MSWiA
O2-507 Warszawa, ul. Wołoska 137.
Kierownik Kliniki: *Prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska*
Tel. (+48) 22- 508-12-40; Fax (+48) 22 508-10-44**

Warszawa dn. 7.01.2021

Ocena osiągnięć naukowych pani dr n. med. Kingi Kowalskiej-Dupłagi w zakresie spełnienia kryteriów uzyskania stopnia doktora habilitowanego, określonych w art.219 ust 1 pkt 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018

Pani dr n. med. Kinga Kowalska-Dupłaga ukończyła studia medyczne na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej im. Mikołaja Kopernika w Krakowie w roku 1991. Staż podyplomowy odbyła w Szpital L. Rydygiera w Krakowie, następnie zatrudniona została w II Klinice Chorób Dzieci, w Polsko-Amerykańskim Instytucie Pediatrii, Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, gdzie pracowała do roku 1997. Od tego czasu do dnia dzisiejszego pracuje także w Klinice Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia w Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym w Krakowie, ostatnio na stanowisku adiunkta.

W trakcie pracy uzyskiwała kolejno stopnie specjalizacji w dziedzinie gastroenterologii oraz gastroenterologii dziecięcej, a także w roku 2003 obroniła, pod kierownictwem pani prof. Dr hab. Janiny Stopyrowej, pracę doktorską, zatytułowaną „Ocena preparatu Lactobif (*Bifidobacterium ruminantium*) w ostrej biegunce rotawirusowej oraz wpływ na odpowiedź immunologiczną przeciwko rotawirusom”.

Dorobek naukowy Kandydatki

Osiągnięcie naukowe, będące podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego to cykl prac zatytułowany:

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

Są to powiązane tematycznie prace naukowych dotyczących oceny wpływu choroby i leczenia na zmianę mikrobiomu i mykobiomu u dzieci z chorobą Leśniowskiego i Crohna:

1. **Kinga Kowalska-Duplaga**, Agnieszka Krawczyk, Agnieszka Sroka-Oleksiak, Dominika Salamon, Andrzej Wędrychowicz, Krzysztof Fyderek, Tomasz Gosiewski: Dependence of Colonization of the Large Intestine by Candida on the Treatment of Crohn's Disease. Polish Journal of Microbiology 2019 : Vol. 68, nr 1, s. 121-126
Impact Factor ISI: 0.776 Punktacja MNiSW: 40

2. **Kinga Kowalska-Duplaga**, Tomasz Gosiewski, Przemysław Kapusta, Agnieszka Sroka-Oleksiak, Andrzej Wędrychowicz, Stanisław Pieczarkowski, Agnieszka H. Ludwig-Słomczyńska, Paweł P. Wołkow, Krzysztof Fyderek: Differences in the intestinal microbiome of healthy children and patients with newly diagnosed Crohn's disease. Scientific Reports 2019 : Vol. 9, 18880

Impact Factor ISI: 4.011 Punktacja MNiSW: 140

3. **Kinga Kowalska-Duplaga**, Przemysław Kapusta, Tomasz Gosiewski, Agnieszka Sroka-Oleksiak, Agnieszka H. Ludwig-Słomczyńska, Paweł P. Wołkow, Krzysztof Fyderek: Changes in the Intestinal Microbiota Are Seen Following Treatment with Infliximab in Children with Crohn's Disease. Journal of Clinical Medicine 2020 : Vol. 9, nr 3, 687

Impact Factor ISI: 5.688 Punktacja MNiSW: 140

Łączna punktacja osiągnięcia: Impact Factor - 10,475; suma pkt. MNiSW – 320, co niewątpliwie wskazuje na merytoryczną wagę przedstawionego dzieła.

Temat zaburzeń mikrobioty w chorobie Leśniowskiego-Crohna (cL-C), zarówno u dzieci jak i u dorosłych to temat niesłychanie istotny i nie do końca wyjaśniony. Wydaje się, że dokładne poznanie zaburzeń mikrobioty i próba ich regulacji może być kluczem do przyczynowego leczenia choroby L-C.

Prace, które składają się na osiągnięcie naukowe, stanowią podsumowanie zainteresowań badawczych dotyczących patomechanizmu NZJ, a zwłaszcza roli jaką odgrywa mikrobiom jelitowy. Prace te zostały zrealizowane w ramach projektów badawczych, którymi kierowała lub do których wniosła istotny wkład Autorka (K/ZDS/007044; K/ZDS/005789; K/ZDS/005790).

W pierwszej z przedstawionego cyklu prac oceniano, czy występują 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 Inflixymabu (IFX), czyli przeciwciał przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów alfa (ang. anti-tumour necrosis factor α - anty-TNF- α). Praca ta jest jedną z nielicznych w literaturze, wskazującej na znaczenie kliniczne nie tylko mikrobiomu, ale przede wszystkim mykobiomu w patogenezie lub odpowiedzi na leczenie pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit (NZJ). Autorka konkluduje, że obniżenie liczebności grzybów może być wskaźnikiem zdrowienia i poprawy obronnej czynności bariery śluzówkowej. Wprawdzie liczebność badanej grupy nie jest duża, ale pozwala na wyciągnięcie przedstawionych wniosków i opublikowanie tych wstępnych badań w piśmie z listy filadelfijskiej.

Kolejna praca w cyklu zatytułowana: „**Differences in the intestinal microbiome of healthy children and patients with newly diagnosed Crohn's disease**” dotyczy badania składu mikrobiomu w nowo rozpoznanej chorobie L-C u dzieci. W badaniu dokonano porównania mikrobiomu pacjentów z ich zdrowymi rówieśnikami. Oceniono także czy zmiana w mikrobiomie koreluje z aktywnością kliniczną ChLC i biochemicznymi wskaźnikami stanu zapalnego. Do oceny mikrobiomu wykorzystano technikę sekwencjonowanie nowej generacji (NGS) fragmentu bakteryjnego 16S rDNA. Jest to jedno z nielicznych badań obejmujących stosunkowo dużą i jednorodną grupę pacjentów pediatrycznych. Uzyskane wyniki potwierdziły występowanie dysbiozy w próbkach kału, a nie w biopsjach błony śluzowej. Ma to szczególnie duże znaczenie u dzieci, gdyż wskazuje na brak konieczności inwazyjnych procedur w celu uzyskania materiału do badania. Obserwowane zmiany w mikrobiocie są zbliżone do tych, które stwierdzano w badaniach u pacjentów dorosłych z NZJ, co może to wskazywać na istnienie określonego, niezależnego od wieku wzorca zmiany mikrobiomu u pacjentów z ChLC.

W pracy oceniano także zależność zmian w mikrobiomie od skal aktywności klinicznej choroby oraz od parametrów biochemicznych. Zwiększony stopień dysbiozy pozostawał w pewnym związku z aktywnością kliniczną ocenianą w skali PCDAI oraz ze stężeniem kalprotektyny w kale.

Praca ta została opublikowana w piśmie z wysokim współczynnikiem oddziaływania i stanowi znaczące osiągnięcie w poznaniu patogenezы NZJ.

Ostatnia z przedstawionego cyklu prac zatytułowana: **„Changes in the Intestinal Microbiota Are Seen Following Treatment with Infliximab in Children with Crohn's Disease”**, dotyczy wpływu pierwszego etapu leczenia biologicznego, czyli tzw. terapii indukującej remisję, na skład mikrobioty jelitowej u dzieci z ciężką postacią ChLC. Wyniki badania wskazują, 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. Praca została opublikowana w piśmie o wysokim współczynniku oddziaływania.

Podsumowując moją ocenę oryginalnego dzieła Autorki chciałam podkreślić, iż wszystkie 3 przedstawione prace opublikowane zostały w pismach z wysokim współczynnikiem oddziaływania, łączny IF tzw. dzieła jest wyższy niż 10. Prace te stanowią ciekawy i znaczący wkład w poznanie etiopatogenezy NZJ, a także mogą stanowić przyczynek do lepszego, być może kiedyś przyczynowego leczenia tej niezwykle trudnej grupy chorób zapalnych. Kandydatka jest pierwszym Autorem we wszystkich 3 publikacjach. Złożone dzieło oceniam wysoko, stanowi ono

autorskie osiągnięcie Kandydatki i wnosi nowy wkład do poznania zaburzeń mikrobioty w chorobie L-C.

Pozostały dorobek pani dr n. med. Kingi Kowalskiej-Dupłagi

Dorobek naukowy Kandydatki, poza dziełem, jest niezwykle bogaty i zróżnicowany. Koncentruje się on w całości wokół istotnych problemów gastroenterologii dziecięcej. Sumaryczny IF prac opublikowanych poza dziełem to 39,555, punktacja MNiSW 543,5. Liczba cytowań wszystkich publikacji wynosi 290, a współczynnik Hirscha 8. Dane bibliometryczne wskazują na znaczący wkład Autorki w poznanie ciekawych zagadnień z zakresu gastroenterologii dziecięcej a przedstawione liczby – ocenionego przecież przez wielu recenzentów publikacji dorobku – nie pozostawiają żadnych wątpliwości co do jego wagi i znaczenia.

Dorobek Autorki można podzielić na kilka etapów – pierwsze prace dotyczyły roli probiotyków w biegunce, zaowocowały m.in. omawianą wcześniej pracą doktorską, a także 2 publikacjami i kilkoma pracami poglądowymi. Kolejne zagadnienia dotyczą różnych aspektów biegunki infekcyjnej u dzieci, w tym patomechanizmu biegunki rotawirusowej.

Od kilkunastu lat najważniejsze aspekty dorobku Kandydatki dotyczą nieswoistych zapalnych chorób jelit oraz zaburzeń mikrobioty jelitowej. W trakcie opracowywania kolejnych badań Autorka współpracowała z Katedrą Mikrobiologii UJ CM, realizując wspólnie granty naukowe KBN. Wyniki tej współpracy to 3 kolejne publikacje w pismach z listy filadelfijskiej oraz dodatkowo przedstawienie wyników badań na konferencjach ogólnopolskich i międzynarodowych.

Kolejne publikacje dotyczą oceny przydatności diagnostyczno-rokowniczej różnych mediatorów stanu zapalnego, produkowanych i wydzielanych do surowicy, stolca i śliny, a także wybranych aspektów, związanych z podłożem genetycznych NZJ. Przeprowadzone badania wskazują na częstsze występowanie mutacji Asp299Gly genu Toll-like receptor-4 w regionie południowo – wschodniej Polski oraz związek obecności mutacji z młodszym wiekiem zachorowania i cięższym przebiegiem choroby.

Kolejne prace kliniczne dotyczą również zagadnień szczepień ochronnych w grupie chorych z NZJ. Ważna z klinicznego punktu widzenia obserwacja dotyczy faktu iż czterokrotnie mniej pacjentów z NZJ ma zrealizowany adekwatnie do wieku kalendarz szczepień ochronnych w porównaniu do zdrowych rówieśników. Ma to niesłychanie istotne znaczenie w aspekcie potrzeby edukacji zarówno pacjentów jak i personelu medycznego.

Kolejne, związane z problematyką NZJ doniesienia dotyczą oceny przydatności diagnostycznej wybranych markerów stanu zapalnego w diagnostyce różnicowej

tych chorób z innymi, zarówno organicznymi jak i nieorganicznymi przyczynami bólów brzucha u dzieci.

Niezwykle skoncentrowany na zagadnieniach związanych z nieswoistymi zapaleniami jelit u dzieci i bardzo bogaty dorobek przerywa ostatnia nuta – prace dotyczące zapaleń trzustki u dzieci. Przy współudziale Autorki zespół Kliniki przeanalizował w retrospektywnej pracy 17-letni okres obserwacji pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki hospitalizowanych w ośrodku. Z kolei wyniki badania dotyczące oceny klinicznej czynników naczynio-wzrostowych w trakcie leczenia ostrego zapalenia trzustki metodą żywienia dojelitowego były przedmiotem kilku doniesień zjazdowych prezentowanych na międzynarodowych i krajowych sympozjach naukowych.

Podsumowując – dorobek naukowy Kandydatki wskazuje na sprecyzowane zainteresowania naukowe, umiejętność współpracy zarówno w zespole Kliniki jak i w ośrodkach zewnętrznych. Liczbowe wskaźniki dotyczące wartości prezentowanego dorobku, jakim ze wszystkimi zastrzeżeniami jest tzw. współczynnik oddziaływania IF oraz wskaźnik cytowań, są imponujące, znacznie przewyższają wymogi rodzimej uczelni i nie pozostawiają miejsca na wątpliwości co do wartości tego dorobku.

Istotna aktywność naukowa realizowana w więcej niż jednej uczelni czy instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej

Autorka od lat bierze udział jako wykonawca lub koordynator w realizacji wielu wielośrodkowych projektów badawczych, realizowanych wspólnie z zespołami Uniwersytetu Warszawskiego, Wrocławskiego, Olsztyńskiego czy też w projektach Sekcji Endoskopowej PTG-E. Działania te zaowocowały wieloma pracami wielośrodkowymi, za niektóre z nich Autorka uzyskała nagrody – np. naukową nagrodą zespołową Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w 2011 oraz 2012r. Kandydatka jest też przedstawicielem Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie w Polskiej Sieci Badań Klinicznych w Pediatrii – POLPEDNET. W sumie Kandydatka brała udział w ponad 30 projektach badawczych, co świadczy zarówno o jej dużej aktywności naukowej, jak również o randze ośrodka, z którego się wywodzi. Współpraca naukowa przedstawiona w autoreferacie wskazuje na duże zaangażowanie Autorki w wielośrodkowe projekty ogólnopolskie i znakomitą umiejętność koordynacji działań naukowych. Przedstawiony mi do wglądu autoreferat nie pozwala niestety na ocenę aktywności kandydatki na arenie międzynarodowej – nie znalazłam żadnych informacji na ten temat.

Na poczet międzynarodowej współpracy można zaliczyć, na podstawie dostępnych mi informacji, rolę recenzenta w piśmie ***Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*** (IF 4,109) a także odbyte dość liczne zagraniczne kursy i szkolenia.

Osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne i popularyzujące naukę

Jako pracownik UM Kandydatka prowadzi szeroką działalność dydaktyczną, zarówno w ramach ćwiczeń, wykładów, jak również przy organizacji programów dydaktycznych, egzaminów czy też praktyk wakacyjnych dla studentów różnych wydziałów i różnego szczebla. Udziela się także w dydaktyce podyplomowego prowadząc kursy podyplomowe dla lekarzy specjalizujących się w pediatrii, a także uczestnicząc w przygotowaniach Kliniki do akredytacji w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej. Pełni rolę promotora i recenzenta prac magisterskich i licencjackich, jest współautorem 17 rozdziałów w podręcznikach dla studentów. Dodatkowo Kandydatka wykazuje się bogatą działalnością organizacyjną podczas organizacji wielu lokalnych i ogólnopolskich konferencji pediatrycznych oraz gastroenterologicznych, była delegatem na Zjazd Okręgowej Izby Lekarskiej, była także przedstawicielem niesamodzielných pracowników naukowych UJ do Rady Wydziału.

Za swoją działalność naukową wyróżniona licznymi nagrodami rektorskimi oraz nagrodami towarzystw naukowych.

Jest członkiem zespołu redakcyjnego Medycyna Praktyczna – Pediatria oraz członkiem Zespołu do spraw Badań Klinicznych Uniwersyteckiego Szpitala Pediatrycznego w Krakowie.

Podsumowując, dorobek naukowy Kandydatki jest spójny i dotyczy różnych zagadnień gastroenterologii dziecięcej; publikowany jest w pismach o zasięgu światowym, na co wskazuje wysoki IF prac.

Pani doktor Kinga Kowalska-Duplaga posiada także umiejętność i doświadczenie w kierowaniu zespołami badawczymi, realizującymi projekty badawcze, posiada Ona ważną w pracy naukowej zdolność współpracy z przedstawicielami innych specjalności, co znacznie ułatwia planowanie badań i jest znakomitym gwarantem ich sukcesu i szerokiej przydatności klinicznej i co gwarantuje dalszy Jej rozwój naukowy.

Dorobek naukowy, dydaktyczny oraz organizacyjny Kandydatki spełnia wymogi określone a art. 219 ust 1 pkt 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku co pozwala mi z pełnym przekonaniem złożyć wniosek do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych UJ o nadanie Kandydatce stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Prof. dr hab. n.med. Grażyna Rydzewska

Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii CSK

MSWiA w Warszawie