

KATEDRA FIZJOPATOLOGII, HEMATOLOGII I TRANSPLANTACJI SZPIKU

ZAKŁAD PATOLOGII OGÓLNEJ

POMORSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY w Szczecinie

70-111 Szczecin
Al. Powstańców Wlkp. 72

tel. (091) 466-15-46
tel./fax (091) 466-15-48

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Michała Batora pt. "Rola mikrobioty jelitowej u chorych na szpiczaka plazmocytozowego"

Praca jest obszerną dysertacją, liczącą 104 strony, w rozdziale piśmiennictwo zawiera 169 pozycji, 7 tabel, 17 rycin. Praca napisana jest w języku polskim, poprzedzona spisem treści, zawiera streszczenie w językach polskim i angielskim oraz wykaz ważniejszych skrótów używanych w pracy. Rozprawa, jej układ treści, układ rozdziałów oraz opracowanie graficzne są przejrzyste, starannie zredagowane zgodnie z ogólnie przyjętymi wymogami prac doktorskich. Cytowane piśmiennictwo jest adekwatne do treści, a prawie 50%, z ogólnej liczby ujętych referencji, opublikowana została w ciągu ostatnich pięciu lat.

We wstępie liczącym 19 stron lek. Michał Bator komunikatywnie i jasno przedstawił zarys patofizjologii, epidemiologii, diagnostyki, prognozowania i opcji terapeutycznych szpiczaka plazmocytozowego oraz innych gammopatii monoklonalnych. Szeroko scharakteryzował mikrobiom i jego wpływ na homeostazę organizmu. Wspomniał o fizjologicznych i patofizjologicznych zmianach składu mikrobioty zachodzących z wiekiem. Zdefiniował i opisał ponadto potencjalną rolę mikrobioty w patogenezie chorób, w tym również nowotworowych. Wstęp stanowi interesujący i szeroko ujęty przegląd informacji obejmujący aktualny stan wiedzy na temat mikrobioty jelitowej, także w ogólnym odniesieniu do patofizjologii szpiczaka plazmatycznokomórkowego.

Jako główny cel Doktorant postawił sobie ocenę mikrobiomu w populacji polskich pacjentów ze świeżo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytozowym w porównaniu do składu mikrobiomu zdrowej kohorty Polaków.

Schorzenia hematoonkologiczne są wciąż dużym wyzwaniem dla współczesnej medycyny. Pomimo postępu jaki dokonał się, zwłaszcza w ostatnich 15 latach, zarówno w dynamicznym pogłębianiu wiedzy, jak i wprowadzaniu do praktyki klinicznej

nowoczesnych leków i schematów terapeutycznych, u wielu pacjentów napotyka się problemy z uzyskaniem trwałego wyleczenia lub długotrwałej remisji. Do najczęstszych schorzeń hematoonkologicznych należy szpiczak plazmatycznokomórkowy. Mimo, że aktualne możliwości terapeutyczne znacząco zwiększają szanse względnie długiego przeżycia, to jednak w ujęciu globalnym odległe skutki współcześnie dostępnego leczenia wciąż nie są optymalne. Podejmowane są zatem badania, mające na celu poprawę wyników leczenia, ukierunkowane na większą indywidualizację terapii, w zależności od konkretnych zaburzeń genetycznych, molekularnych i komórkowych leżących u podłoża choroby, a także czynników ryzyka i chorób współistniejących u danego chorego. Szczególnie interesujący, z punktu widzenia poznawczego, jest obszar regulacji odpowiedzi immunologicznej, którego dysfunkcja stanowi najczęściej rzeczywisty fundament rozwoju nowotworu.

W świetle tego zadanie, jakiego podjął się Doktorant, ukazuje się jako niezwykle aktualne i pożądane zarówno dla naukowca, jak i klinicysty. Badania, które przyczyniają się do dogłębnego poznania mechanizmów patofizjologicznych leżących u podstaw onkogenezy, zwłaszcza w obszarze szeroko pojętej immunologii, mogą mieć bowiem ważne przełożenie na praktykę kliniczną. Pragnę w tym miejscu podkreślić, że nie podejmowano dotychczas pogłębionych badań nad zdefiniowaniem dysbiozy u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym w sposób wyczerpujący, zwłaszcza w populacji polskiej. Potencjalny wpływ dysbiozy na całokształt rokowania i przebiegu choroby może natomiast okazać się niezwykle interesujący i cenny dla optymalizacji indywidualnego podejścia do chorego.

Badania Doktorant przeprowadził na kohorcie 19 nowozdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym oraz 20-osobowej grupie osób zdrowych. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Lokalnej Komisji Bioetycznej. Badania kału przeprowadzono z użyciem badań molekularnych, a następnie poddano pogłębionej analizie bioinformatycznej mikrobiomów. Uwagę zwraca szeroka, bogata i wyczerpująca analiza molekularna komórek prokariotycznych we wszystkich kluczowych aspektach przeprowadzonych badań. Na podkreślenie zasługuje spójność i logika przeprowadzonych doświadczeń oraz wkład pracy włożony w realizację projektu. W tekście nie doszukałem się jednak informacji na temat ewentualnych innych leków przyjmowanych przez badanych, poza antybiotykami, potencjalnie mogącymi wpływać na stan mikrobioty, zarówno w grupie chorych, jak i kontrolnej. W szczególności niesteroidowe leki przeciwzapalne/przecibólowe, czy inhibitory pompy

wodorowej, które są rozpowszechnione w społeczeństwie, często też nadużywane. W jakim stopniu, zdaniem Doktoranta, leki te mogłyby wpływać na ostateczne wyniki. Poproszę o komentarz.

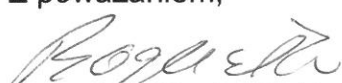
W całości, wybrane przez Doktoranta metody spełniają kryteria adekwatnie dobranych, nowoczesnych narzędzi badawczych do realizacji postawionych sobie celów.

Wyniki przedstawiono w postaci tabel, rycin oraz dokładnie omówiono w tekście. Należy raz jeszcze podkreślić szeroką i interesującą gamę zastosowanych technik badawczych, w tym bioinformatycznych, w celu uzyskania wiarygodnych wyników, które następnie w dyskusji porównano w sposób krytyczny z tymi, które do tej pory uzyskali inni badacze.

Na podstawie bardzo dobrze zaprojektowanych i starannie wykonanych badań Doktorant scharakteryzował zmiany mikrobioty jelitowej towarzyszące rozwojowi szpiczaka plazmocytozy, wskazujące na głębokie zaburzenia proporcji jakościowej i ilościowej mikrobiomu. Przedstawione w dysertacji wyniki dają podstawę do dalszych badań przedklinicznych i klinicznych ukierunkowanych na wdrożenie nowej opcji diagnostycznej i potencjalnie terapeutycznej w szpiczaku plazmocytozy w wybranych kohortach pacjentów.

Reasumując, jest to bardzo dobrze wykonana, nowoczesna praca badawcza dająca ważne, praktyczne obserwacje dla naukowców i klinicystów zajmujących się pacjentami ze szpiczakiem plazmocytozy. Wykonana jest z użyciem dobrze wystandaryzowanych metod badawczych, gwarantujących rzetelność przedstawionych wniosków. W związku z powyższym Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu przedkładam wniosek o dopuszczenie lek. Michała Batora do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Rozprawa doktorska spełnia bowiem warunki określone w art. 187 Ustawy z dn. 20.07.2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). Z uwagi na nowatorski charakter badań, wysoką wartość poznawczą oraz staranność i kompleksowość opracowania, pragnę zwrócić się z prośbą o wyróżnienie pracy.

Z poważaniem,


Bogusław Machaliński



