

Znak: KL-dr / 0723 /18/JK

Katowice /10.03.2018 r.

Dziekanat

Wydziału
Lekarskiego w
Katowicach

40-752 Katowice
Ul. Medyków18
www.sum.edu.pl

Prodziekan
ds. kształcenia
w języku angielskim
Prof. dr hab. n. med.
Marek Waluga
tel.: (+48 32) 208-86-71
fax: (+48 32) 252-80-10
ikotas@sum.edu.pl

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ Lekarza Marcina Włodarczyka

pt. „Objawy niepożądane współczesnych terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit – analiza problemu oraz możliwe nowe cele terapeutyczne”

której promotorem jest Prof. dr hab. n. med. Jakub Fichna, Kierownik Zakładu Biochemii Międzywydziałowej Katedry Chemii i Biochemii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) stanowią jedno z największych wyzwań współczesnej gastroenterologii. Etiopatogeneza oraz patofizjologia tych chorób są bardzo złożone i tylko częściowo poznane. Częstość ich występowania, zwłaszcza w społeczeństwach krajów rozwiniętych wydaje się wzrastać. Są to typowe choroby przewlekłe i choć występują okresy remisji, w chwili rozpoznania zakłada się, że zarówno wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) jak i choroba Leśniowskiego i Crohna (ChL-C) będą trwałe przez całe życie chorego. Przebieg kliniczny jest niekiedy ciężki, zagrażający życiu, często też występują powikłania. Osobnym zagadnieniem jest często niedoceniana kwestia chorób współistniejących, podobnie jak problem pozajelitowej manifestacji NChZJ. Skuteczność leczenia, przynajmniej w znacznej części przypadków jest daleka od oczekiwanej, pomimo istnienia kilku grup leków stosowanych w tych chorobach. Pochodne kwasu 5-aminosalicylowego uważane dawniej za podstawę leczenia są zdecydowanie niewystarczające, zresztą kwalifikują się do stosowania i są skuteczne jedynie w części przypadków. Coraz większym problemem staje się steroidozależność oraz steroidooporność wymuszające stosowanie różnych leków immunosupresyjnych. Zarówno kortykosteroidy jak i leki immunosupresyjne powodują wszelkiego rodzaju objawy uboczne, mogą też niekiedy indukować powstanie innych chorób, o czym nierzadko się zapomina. Od kilkunastu lat do leczenia NChZJ weszły leki biologiczne i ta metoda terapii rozwija się niezwykle dynamicznie. Jednak i ten sposób leczenia dotąd nie zawsze przynosi zadowalające efekty. Leki biologiczne również wywołują liczne działania niepożądane.

Dlatego poszukiwanie nowych, nieznanych mechanizmów powstawania a także zaostrzenia NChZJ u tych chorych, u których osiągnięto remisję, jest bardzo celowe. Nowa wiedza na ten temat może przyczynić się także do powstania bardziej optymalnych metod terapii.

Na tym tle podjęcie się przez Lekarza Marcina Włodarczyka badań na temat objawów niepożądanych współczesnych terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit jest inicjatywą niezwykle cenną i obiecującą.

Praca ma układ typowy dla rozprawy doktorskiej opartej na publikacjach wchodzących w skład cyklu. Liczy ogółem 73 strony starannego wydruku komputerowego. Układ ten jest dobrze odwzorowany przez spis treści umieszczony na początku rozprawy, w którym podano następujące rozdziały:

1.Wstęp, 2.Założenia i cel pracy, 3.Materiał i metody, 4.Publikacje stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej, 5.Wyniki, 6.Wnioski, 7.Finansowanie, 8.Literatura, 9.Oświadczenia współautorów, 10.Zgoda komisji bioetyki ds.badań na ludziach. Oprócz tych typowych dla rozprawy doktorskiej numerowanych rozdziałów, na początku umieszczono poza numeracją streszczenie (w języku polskim i angielskim) oraz wykaz skrótów. Streszczenie w sposób całkowicie adekwatny oddaje treść całej rozprawy doktorskiej.

W rozdziale 1.WSTĘP, podzielonym na podrozdziały: 1.1.NIESWOISTE ZAPALENIA JELIT, 1.2.EPIDEMIOLOGIA, 1.3.PATOGENEZA, 1.4.OBJAWY KLINICZNE, 1.5.OBJAWY POZAJELITOWE, 1.6.LECZENIE, Doktorant przedstawia zwięźle i skrótowo ale wystarczająco oraz w wyważony sposób aktualny stan wiedzy na temat tych chorób. Przedstawia aktualne dane epidemiologiczne, zwracając przy tym uwagę, że do wzrostu częstości rozpoznawania tych chorób przyczynia się poprawa ich diagnostyki. W tym miejscu (ostatnie zdanie podrozdziału 1.2.Epidemiologia) wkradła się drobna niezręczność. Zdanie "Nie bez znaczenia dla wzrostu częstości NChZJ jest również poprawa diagnostyki....." sugeruje, że to poprawa diagnostyki jest winna za wzrost częstości tych chorób, w domyśle częstości występowania. Tymczasem poprawa diagnostyki przyczynia się do wzrostu częstości rozpoznawania tych chorób gdyż wcześniej, przed erą skutecznej diagnostyki choroby te u części chorych, choć istniały, nie były rozpoznane. Niezależnie od tego, rzeczywiście według wielu źródeł obserwuje się obiektywny wzrost częstości występowania chorób zapalnych jelit.

W podrozdziale 1.3.PATOGENEZA - doktorant zwraca uwagę na podłoże genetyczne, oraz udział czynników immunologicznych, mikrobiologicznych i środowiskowych, słusznie podkreślając rolę czynnika martwicy nowotworów- \square (TNF- \square), licznych interleukin i limfocytów Th17.

W podrozdziale 1.4.OBJAWY KLINICZNE - prawidłowo i zwięźle omawia podstawowe objawy NChZJ, dodatkowo umieszczając przydatną tabelę różnicującą te choroby.

W rozdziale 1.5. autor rozprawy słusznie podjął się skrótowego omówienia najczęstszych OBJAWÓW POZAJELITOWYCH, które w przypadku NChZJ mają istotne znaczenie kliniczne oraz konsekwencje terapeutyczne.

W rozdziale 1.6.LECZENIE, doktorant podjął się skrótowego zasygnalizowania problemów terapeutycznych w tych chorobach. Nie wiadomo co autor miał na myśli w pierwszym zdaniu: „Leczenie NChZJ jest wciąż kwestią kontrowersyjną” . Mogłoby ono sugerować niezorientowanemu czytelnikowi, że nie ma żadnych ustalonych zasad leczenia tych chorób. Tymczasem są jasno ustalone sposoby postępowania terapeutycznego w przypadku świeżego rozpoznania tych chorób, jak również w przypadku zaostrzenia bądź remisji. Z całą pewnością można natomiast powiedzieć, że obecne metody terapeutyczne są niewystarczające. Duże problemy stwarzają steroidozależność, steroidooporność, o których pisze doktorant a także powikłania, których leczenie jest często nieskuteczne. Ważnym problemem jest także konieczność stosowania różnych leków immunosupresyjnych, co stwarza pole do pojawiania się wielu objawów niepożądanych, będących obszarem zainteresowań doktoranta.

W rozdziale 2.ZAŁOŻENIA I CEL PRACY autor konkretnie i precyzyjnie formułuje jakie zadania wyznaczył sobie w swojej rozprawie doktorskiej, a zatem szczegółową analizę objawów niepożądanych ze szczególnym uwzględnieniem epizodów zakrzepowo-zatorowych oraz zmian skórnych występujących podczas terapii NChZJ, a także badanie wybranych szlaków zapalnych uczestniczących w patogenezie zmian jelitowych w NChZJ.

Rozdział 3.MATERIAŁ I METODY prawidłowo skonstruowany. Autor podzielił go na podrozdziały stosownie do celów sprecyzowanych w poprzednim rozdziale. Na podstawie dokumentacji medycznej oraz kontaktu z chorymi doktorant dokonał analizy występowania epizodów zakrzepowo-zatorowych oraz zmian skórnych podczas terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit. Dodatkowo podjął się ważnego i nietatwego badania szlaków zapalnych uczestniczących w patogenezie nieswoistych chorób zapalnych jelit. O ile pierwsze zadanie ma

ważne znaczenie kliniczne i epidemiologiczne to drugie z zadań ma doniosłe znaczenie w aspekcie badań z zakresu nauk podstawowych. Przyczynia się do lepszego zrozumienia patofizjologii oraz podłoża molekularnego i biochemicznego tych schorzeń. Na podkreślenie zasługuje bardzo trafny cel, którym było badanie ekspresji receptorów GPR30 oraz GPR55 na poziomie RNA w biopsjach jelitowych z okrężnicy. Receptory te potencjalnie mogą mieć istotne znaczenie w rozwoju kaskady zapalnej w przypadku NChZJ.

W rozdziale 4. Doktorant przedstawia spis aż sześciu PUBLIKACJI stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej. Podkreślenia wymaga fakt, że aż w czterech z nich doktorant jest pierwszym autorem. Wśród tych sześciu prac, cztery znajdują się na Liście Filadelfijskiej. Łączny ich wskaźnik oddziaływania IF wynosi aż 9,979, a punktacja MNiSW – 110 punktów. Publikacje te wskazują na bardzo wysoki poziom badań przeprowadzonych przez Doktoranta i umiejętność właściwego przygotowania materiału do publikacji w czasopiśmie o istotnym znaczeniu międzynarodowym.

W rozdziale 5. WYNIKI autor krótko ale konkretnie i jasno podsumowuje efekty swoich badań w wymienionych publikacjach.

W pierwszej z cyklu publikacji przeanalizowano serię przypadków klinicznych choroby zakrzepowo-zatorowej w przebiegu NChZJ, poddano dyskusji aktualne piśmiennictwo dotyczące mechanizmów zwiększonego ryzyka epizodów zakrzepowo-zatorowych i wykazano, że NChZJ wiąże się z 1,7 do 5,9 razy większym ryzykiem rozwoju epizodów choroby zakrzepowo-zatorowej. Doktorant słusznie podkreśla potrzebę stosowania heparyn drobnocząsteczkowych u wszystkich pacjentów z NChZJ w okresie zaostrzenia. O tym niezwykle cennym wymogu często zapomina się w trakcie leczenia tego typu chorych, zwłaszcza w ośrodkach niereferencyjnych.

W drugiej pracy autor podkreśla, na podstawie omówienia występowania zmian skórnych w przebiegu leczenia biologicznego preparatami przeciwko TNF- α możliwość indukowania innej choroby. Również w tym przypadku należy podkreślić wagę powyższego stwierdzenia, gdyż w praktyce zauważa się często co najwyżej doraźne efekty niepożądane wynikające z leczenia, zapominając, że terapia może wywołać inną, przewlekłą chorobę jako efekt uboczny.

W kolejnej pracy na bazie opisu przypadku omówiono aktualny stan wiedzy na temat mechanizmów współwystępowania tysiienia plackowatego i NChZJ. Doktorant przytacza jedną z istotnych prac, która zwraca uwagę, że tysiienie plackowate może być pozajelitową manifestacją ChL-C. Jest to cenne spostrzeżenie gdyż dotąd dominuje wiedza o chorobach i objawach współistniejących z NChZJ a stosunkowo mało mówi się o manifestacji pozajelitowej (w przeciwieństwie np. do objawów pozaprzełykowych w chorobie refluksowej, które przyporządkowane są osobnej klasyfikacji).

Następna praca Doktoranta to istotny wkład w zrozumienie chorób zapalnych ChZJ. Autor wykazuje obecność receptora GPR30 w jelicie grubym a także istotnie wyższy poziom ekspresji białka GPR30 w niezmiętej zapalnie tkance u chorych z ChL-C, przy czym nie wykazano takiej zależności u pacjentów z WZJG. W pracy tej wykazano, że zmiany ekspresji receptora GPR30 mogą odgrywać istotną rolę w aktywacji, a także w zaostrzeniu procesu zapalnego u pacjentów z NChZJ, a w przyszłości mogą odegrać rolę w nowych rodzajach terapii.

W kolejnym artykule przedstawione zostały wyniki badań nad rolą receptora GPR55 w patogenezie zmian zapalnych u chorych z NChZJ. Wyniki tej pracy wskazują, że zmiana ekspresji tego receptora może odgrywać rolę w procesie zapalnym u chorych z NChZJ, a także w projektowaniu nowych terapii.

Ostatnia z cyklu publikacji Doktoranta to praca poglądowa na temat leków biopodobnych. Może ona stanowić ważne źródło wiedzy i informacji na temat tej grupy leków, gdyż dość szybko wchodzi one na rynki wielu krajów a proces ten będzie coraz bardziej powszechny.

W rozdziale 6. WNIOSKI autor formułuje 6 poprawnych i logicznych wniosków opartych na wynikach przedstawionych prac. Jedyne ze względów stylistycznych we wniosku pierwszym proponowałbym zamienić zwrot „przeciwwakrzepową profilaktykę” na „profilaktykę przeciwwakrzepową” a we wniosku drugim, w drugim zdaniu wykreśliłbym słowo „Występujące”.

Rozdział 7. to informacja o FINANSOWANIU a rozdział 8. to spis LITERATURY, obejmujący 49 pozycji, w znacznej większości z ostatnich 3 lat. Świadczy to niewątpliwie o nowoczesności rozprawy doktorskiej, która nie tylko wnosi własne cenne wyniki ale opiera się na najnowszych doniesieniach światowych.

W rozdziale 9. Doktorant zamieszcza niezbędne OŚWIADCZENIA współautorów a w rozdziale 10. ZGODĘ KOMISJI BIOETYKI. Choć są to elementy niezbędne, zamieszczenie ich w rozprawie doktorskiej w pełnej formie wraz z podpisami członków Komisji Bioetyki świadczy o perfekcjonizmie autora.

PODSUMOWANIE

Rozprawa doktorska Lekarza Marcina Włodarczyka oparta na cyklu publikacji, w którym Doktorant odgrywa wiodącą rolę wnosi istotny wkład do wiedzy na temat NChZJ. Fakt, że cykl ten składa się aż z sześciu publikacji, oraz że większość tych publikacji została zamieszczona w czasopiśmie z Listy Filadelfijskiej z wysokim wskaźnikiem oddziaływania IF oraz wysoką wartością mierzoną w punktacji MNISW, wskazuje na dużą doniosłość badań przeprowadzonych przez Doktoranta. Poszczególne prace wchodzące w skład cyklu zostały dobrze przygotowane, z odpowiednim doбором materiału, solidnie opracowanym statystycznie i z dobrym omówieniem wyników, a w przypadku pracy pogładowej również z dobrym doбором piśmiennictwa. Cała rozprawa doktorska została napisana starannie, a wiele elementów opracowania świadczy o dojrzałości naukowej a także o praktycznej wiedzy Autora. Rozprawa została prawidłowo zaplanowana i zrealizowana, stanowi oryginalną pozycję w zakresie poznawczym. Spełnia ona ustawowe wymogi stawiane rozprawom doktorskim, określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytułach naukowych (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.). Co więcej, w/w zalety pracy w mojej opinii upoważniają mnie do postawienia wniosku o wyróżnienie.

Dlatego też mam zaszczyt wnieść do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o przyjęcie rozprawy doktorskiej pt. „Objawy niepożądane współczesnej terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit – analiza problemu oraz możliwe nowe cele terapeutyczne” autorstwa Lekarza Marcina Włodarczyka i dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie zwracam się z prośbą do Wysokiej Rady o rozważenie możliwości wyróżnienia tej pracy.

Marek Waluga

