



CENTRUM MEDYCZNE
KSZTAŁCENIA
PODYPLOMOWEGO

II Klinika Pediatrii

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Adam J. Sybilski, prof. CMKP

Adres: CSK MSWiA
ul. Wołoska 137
02-507 Warszawa

tel.: (+48) 477 22 12 20
mail: dzieciocy@cskmswia.pl
<http://www.cmkp.edu.pl>

Warszawa, 08.08.2022.

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Arkadiusza Hoffmanna
pt. „Znaczenie wybranych rodzajów i gatunków mikrobioty jelitowej
w rozwoju astmy oskrzelowej”**

Recenzję pragnę zacząć od gratulacji zarówno dla promotora, jak i dla doktoranta, a to za przyczyną bardzo ambitnego tematu dysertacji, którą miałem przyjemność recenzować.

Astma to jedna z najczęstszych chorób przewlekłych, mająca ogromny wpływ na codzienne życie pacjentów, ich komfort i jakość życia oraz pociągająca konsekwencje ekonomiczne. Poszukiwanie sposobów łagodzenia choroby, jej skutków oraz polepszenia rokowania ma fundamentalne znaczenie. W przypadku astmy trudno jest zidentyfikować jedną najważniejszą przyczynę choroby i najczęściej jako powód przyjmuje się cały zespół czynników środowiskowych oraz genetycznych a także specyficznych interakcji między nimi. Od wielu lat potwierdzone jest znaczenie w rozwoju układu immunologicznego ekspozycji na mikroorganizmy w okresie dzieciństwa. Jest to podstawą tzw. teorii higienicznej rozwoju chorób alergicznych. Skład i różnorodność mikrobiomu (zbiór genomów należących do mikroorganizmów kolonizujących organizm człowieka) zmienia się w zależności od miejsca występowania, co skutkuje powstaniem szeregu unikalnych nisz w obrębie naszego organizmu, takich jak np. najbardziej zróżnicowany mikrobiom przewodu pokarmowego. Wiele danych wskazuje, że skład mikrobioty i dysbioza mogą mieć wpływ na rozwój astmy, choć wyniki nie są jednoznaczne. To skłoniło doktoranta do podjęcia tego istotnego i ambitnego tematu, który może mieć duże znaczenie dla praktyki pulmonologicznej i alergologicznej.

Rozprawa liczy 115 stron druku, z czego zasadniczy tekst stanowi 81 stron. Pozostałą część zajmują spis treści, tabele i rysunki, wykaz używanych skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, spis piśmiennictwa obejmujący 202 pozycje, w przeważającej części nowe, anglojęzyczne. Dobór piśmiennictwa świadczy o właściwym przygotowaniu teoretycznym autora.

Układ pracy jest typowy. W problematykę przedstawionej do opinii pracy wprowadza ciekawie napisany, przejrzysty 20 stronicowy „Wstęp”. Podzielony na 12 podrozdziałów, z których każdy w wyczerpujący sposób przedstawia charakterystykę astmy, wyjaśnia istotę i rolę mikrobiomu w rozwoju chorób alergicznych oraz miejsce wykorzystania tej wiedzy w profilaktyce. Cały „Wstęp” zasługuje na uznanie. Pozostają pod wrażeniem wplecenia wątków historycznych, które pozwalają przyjąć szerszą perspektywę omawianych tematów. Część teoretyczna świadczy o dużej erudycji autora i doskonałej znajomości zagadnienia będącego podstawą rozprawy doktorskiej

Część eksperymentalna zawiera: Cele pracy, Materiał i metody, Wyniki, Dyskusję i Wnioski.

Cele pracy przedstawiono za pomocą 3 zdań. Wydaje się, że sformułowanie celów w punktach byłoby bardziej przejrzyste i bezpośrednio odnosiło się do trzech wniosków. Celem pracy była szczegółowa analiza wzorców mikrobioty jelitowej u pacjentów chorych na astmę w porównaniu z grupą kontrolną. Dodatkowo doktorant uwzględnił zależność między poszczególnymi gatunkami bakterii a fenotypami choroby. Badanie miało także pomóc w ocenie czy terapie oparte na drobnoustrojach mogą być potencjalnie stosowane w przyszłości w profilaktyce astmy. Tak postawione zadania zdecydowały o szerokim zakresie pracy i konieczności zaangażowania ogromnego wysiłku ze strony doktoranta.

Praca nie budzi zastrzeżeń od strony planu badań, materiału, zastosowanej metodologii, doboru metod laboratoryjnych. Opis metodyki jest przejrzysty. Duży podziw budzą perfekcyjnie przeprowadzone badania laboratoryjne z zastosowaniem między innymi nowoczesnych zaawansowanych technik analiz: badanie mikrobioty jelitowej techniką NGS (*next generation sequencing*) sekwencjonowanie nowej/następnej generacji 16S rybosomalnego RNA występującego u prokariotów.

Ta metodologia pozwoliła uzyskać wiarygodne wyniki, które poddano drobiazgowej analizie statystycznej przy użyciu metod właściwych dla tego typu badań.

Projekt badawczy, stanowiący podstawę dysertacji otrzymał zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (RNN/84/19/KE). Pacjenci biorący udział

w badaniu byli rekrutowani we współpracy z Niepublicznym Zakładem Opieki Zdrowotnej „Centrum Alergologii Krzysztof Buczyłko”.

Wyniki przedstawiono w formie opisowej, jasnych i przejrzystych 12 tabel oraz 27 wykresów i rycin.

Dyskusja, zajmująca 8 stron, jest bardzo wnikliwa, zawiera nie tylko szerokie rozważania na temat uzyskanych danych, ale także odniesienia do wyników innych autorów. Jest ona dowodem nie tylko umiejętności logicznego, bardzo syntetycznego myślenia doktoranta, ale również pokazuje pragmatyczne podejście w wykorzystaniu wyników i określenia kierunków ewentualnych dalszych badań. Omówienie wyników kończy akapit przedstawiający ograniczenia pracy. Recenzent docenia umieszczenie krytycznych uwag autora do własnej pracy, zwłaszcza liczby uczestników pracy badawczej. Wydaje się, że kontynuacja badania i powiększenie liczby uczestników byłaby bardzo wartościowa.

Pracę kończą 3 wnioski odpowiadające założonym celom pracy. Są one sformułowane w sposób właściwy i mają poparcie w uzyskanych wcześniej wynikach. Badanie sugeruje istotną różnicę w składzie mikrobiomu pomiędzy osobami z astmą a grupą kontrolną (zdrowi) na każdym z obserwowanych poziomów filogenetycznych (typ, klasa, rząd, rodzina, rodzaj i gatunek). U pacjentów chorych na astmę różnorodność w obrębie mikrobioty jelitowej była istotnie niższa, a jej skład wykazywał wysokie rozproszenie w przeciwieństwie do znacznej koncentracji.

Jak wynika z mojej recenzji, autor w pełni zrealizował postawione cele, a wnioski mają znamiona odkrywczych. Nie mam merytorycznych uwag do przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej. Autor nie ustrzegł się drobnych błędów stylistycznych i edytorskich (np. w spisie treści brak załączników, rysunek 5 mógłby być kolorowy).

Podsumowując, uważam, że mgr Arkadiusz Hoffmann wykonał badania wnoszące ważny wkład do współczesnej wiedzy na temat znaczenia mikrobiomu w astmie. Doktorant udowodnił bardzo dobrą znajomość piśmiennictwa dotyczącego poruszanych, trudnych problemów oraz wykazał się opanowaniem racjonalnej metodologii badań naukowych z zastosowaniem bardzo nowoczesnego laboratoryjnego warsztatu badawczego. Umiejętności te pozwoliły mu na zrealizowanie postawionych celów o charakterze poznawczym. Dlatego uważam, że przedstawiona mi do oceny praca mgr Arkadiusza Hoffmanna pt. *„Znaczenie wybranych rodzajów i gatunków mikrobioty jelitowej w rozwoju astmy oskrzelowej”* spełnia wszystkie merytoryczne wymagania stawiane rozprawom doktorskim. Jednocześnie uważam, że badanie, jego cele, metodologia oraz zaangażowanie i wkład pracy doktoranta korzystnie odbiegają od

poziomu tego typu prac i zasługują na szczególne wyróżnienie. Wobec tego, mam zaszczyt wystąpić do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenie mgr Arkadiusza Hoffmanna do dalszych etapów przewodu doktorskiego i publicznej obrony.



Kierownik
II Kliniki Pediatrii
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego
dr hab. n. med. Adam Sybilski, prof. CMKP