



KATEDRA I KLINIKA GASTROENTEROLOGII, DIETETYKI
I CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH

ul. Przybyszewskiego 49,
60-355 Poznań

tel./fax. 061 869 13 14
e-mail: gastroenterologia@spsk2.pl

Prof. dr hab. med. Piotr Eder

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego w Poznaniu

Mail: piotreder@ump.edu.pl

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

LEK. JAKUBA SZLAKA

**„Zakażenie wirusem cytomegalii (CMV) u pacjentów z aktywnym wrzodziejącym
zapaleniem jelita grubego – prospektywne badanie obserwacyjne”**

Promotor: dr hab. Edyta Zagórowicz, prof. CMKP

Klinika Gastroenterologii Onkologicznej

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie

Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

OCENA FORMALNA PRACY

Rozprawa ma typowy układ dla tego typu dysertacji. Całość poprzedzona jest wykazem używanych skrótów oraz spisem treści. Następnie Autor przedstawia streszczenie w języku polskim i angielskim. W kolejnych częściach pracy Doktorant wprowadza czytelnika w problematykę badawczą, będącą tematem rozważań naukowych („Wstęp”). W rozdziale „Cel pracy” definiuje pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe oraz podaje informacje, dotyczące źródeł finansowania pracy, a także odpowiednich zgód Komisji Bioetycznej. W dalszej części dysertacji omawia metodykę badań, a następnie prezentuje w sposób przejrzysty wyniki analiz. Rozdział zatytułowany „Omówienie wyników” to *de facto* dyskusja, w której Autor ustosunkowuje się do rezultatów swoich analiz w kontekście

dostępnych danych literaturowych. Całość wieńczy podsumowanie, w którym Pan lek. Jakub Szlak zwraca uwagę na najważniejsze konkluzje, będące wynikiem przeprowadzonego badania. Bibliografia została sformatowana prawidłowo, w sposób konsekwentny i obejmuje aktualne dane literaturowe. Wśród załączników czytelnik odnajdzie skany zgód Komisji Bioetycznej (wraz z „Informacją dla pacjenta” i „Świadomą zgodą na udział w badaniu”), a także kwestionariusz IBDQ w wersji polskiej. Pracę wieńczy spis tabel, rycin i wykresów.

Nie mam praktycznie żadnych zastrzeżeń do strony formalnej pracy. Ryciny i tabele są przygotowane w sposób klarowny i z dbałością o detale. Jedyną wątpliwość budzi umieszczanie opisów tabel pod nimi, podczas gdy zwykle przyjęło się umieszczać je nad tabelami. Ten (budzący niekiedy kontrowersje) szczegół nie ma jednak istotnego znaczenia dla możliwości śledzenia danych, prezentowanych w pracy. Ponadto, chciałbym podkreślić, że Autor posługuje się prawidłowym językiem, nie odnalazłem w pracy prawie żadnych błędów w tym zakresie.

OCENA MERYTORYCZNA PRACY

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), należące do tzw. nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ) to przewlekła, nieuleczalna choroba przewodu pokarmowego, która zazwyczaj dotyczy ludzi młodych, w tym niekiedy także dzieci. Przebieg kliniczny WZJG może być bardzo różnorodny. Niestety u około 1/3 pacjentów jest on ciężki i charakteryzuje się opornością na stosowane standardowe leczenie farmakologiczne. Znaczny odsetek takich chorych wymaga leczenia chirurgicznego, które polega na usunięciu jelita grubego. Jest to operacja ratująca życie chorym, lecz wiąże się z nią także szereg zagrożeń, dotyczących nie tylko możliwych powikłań około- i pooperacyjnych, ale również swoistego kalectwa, które jest nieodłącznym elementem życia pacjentów po kolektomii. Dlatego też podejmowane są działania, zmierzające do poprawy wyników terapii zwłaszcza w tej najtrudniejszej grupie pacjentów. Poprawa ta wyraża się m.in. dostępnością nowych leków w terapii WZJG czy bardziej optymalnym stosowaniem leków dostępnych już od dawna. Postuluje się także, że u części pacjentów oporność na terapię może wynikać nie tyle z naturalnej historii choroby, ale ze współistniejącej koinfekcji wirusem cytomegalii (CMV). Zagadnienie to jednak budzi szereg kontrowersji, które wynikają między innymi z faktu, że większość dorosłych osób jest nosicielami CMV, co implikuje wiele ważnych klinicznie pytań. Jak odróżnić reaktywację zakażenia CMV (czyli zapalenie jelita spowodowane CMV) u chorego z WZJG od nosicielstwa (bez konsekwencji klinicznych) w aktywnej postaci



WZJG? Kiedy należy włączać leczenie przeciwwirusowe i jakie są cele takiej terapii (odstawienie steroidów? remisja choroby? uniknięcie kolektomii)? Te i inne wątpliwości nurtują klinicystów (a także pacjentów) od lat i, pomimo coraz liczniejszych badań (choć nadal nielicznych) w tym obszarze, pytania te pozostają nadal bez jednoznacznych odpowiedzi.

Biorąc więc pod uwagę znaczenie problemu oraz ubogi stan wiedzy w zakresie roli zakażenia CMV we WZJG, podjęcie takiego tematu przez Autora dysertacji (pod nadzorem Pani Promotor) jest w pełni uzasadnione.

We wstępie dysertacji Autor daje świadectwo znakomitej znajomości tematyki, którą się zajmuje. W sposób bardzo przejrzysty przedstawia podstawowe dane na temat etiopatogenezy, diagnostyki, symptomatologii i leczenia WZJG. Szczególnie jednak ciekawy jest podrozdział poświęcony CMV. Autor przedstawia rzeczowo obecny stan wiedzy w zakresie roli zakażenia CMV we WZJG, a także wskazuje na liczne wątpliwości i pytania, dotyczące tego zagadnienia. Ze wstępu wynika jednoznacznie, że praca naukowa, której się podjął, jest ważna z klinicznego punktu widzenia, a wyniki analiz mogą mieć potencjalny wpływ na codzienną praktykę gastroenterologiczną.

Z obowiązku recenzenta mam kilka uwag, które jednak nie wpływają na pozytywną ocenę wprowadzenia do dysertacji. Na stronie 14 Autor wśród cytokin o działaniu prozapalnym wymienia interleukinę-10, która *de facto* wykazuje głównie działanie przeciwstawne. Wśród leków, stosowanych w terapii WZJG, Pan lek. Jakub Szlak nie wymienił tofacitinibu, który został zarejestrowany w roku 2018. Jednocześnie nadmienił, że terapeutyką o potencjalnej roli w leczeniu jest metotreksat (MTX), aczkolwiek dane na temat przydatności MTX we WZJG są słabe.

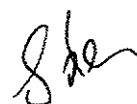
W kolejnej części rozprawy Autor definiuje cele badania i przedstawia szczegóły metodologiczne. Jedyne pytanie, jakie mi się nasuwa, dotyczy oceny immunohistochemicznej (IHC) w kierunku CMV. Czy liczbę komórek z ekspresją antygenu CMV oceniano w kilku polach i następnie zliczano średnią? Nie podano także pod jakim powiększeniem mikroskopowym dokonywano tejże oceny. Ten szczegół może mieć znaczenie dla oszacowania tzw. „gęstości” ekspresji wirusa, a to z kolei (wg dostępnej wiedzy, o czym zresztą pisze Autor) może przekładać się na dalsze decyzje terapeutyczne. Prosiłbym o odniesienie się do tych pytań podczas publicznej obrony. Poza tym metodyka badawcza przedstawiona jest bardzo klarownie i pozwala w pełni na podjęcie próby odniesienia się do celów, zdefiniowanych uprzednio w dysertacji.



W rozdziale poświęconym wynikom Autor wyczerpująco, ale jednocześnie syntetycznie, zapoznaje czytelnika z rezultatami swoich dociekań naukowych. Brakuje mi jedynie ryciny (bądź rycin), pokazujących ekspresję IHC CMV w tkankach. Myślę, że element ten mógłby istotnie ubogacić rozdział. Pomijając jednak względy estetyczne, to właśnie ocena IHC była kluczowa dla zakwalifikowania pacjenta do grupy chorych zakażonych i niezakażonych. Dlatego też uwzględnienie tego elementu w dysertacji wydaje mi się niezbędne.

Najciekawsza, z punktu widzenia klinicznego, jest część pracy, w której Autor omawia wyniki swoich analiz i odnosi je do dotychczasowego stanu wiedzy. Ta część rozprawy doktorskiej jednoznacznie pokazuje, że Pan lek. Jakub Szlak jest ekspertem w obszarze tematycznym, którego dotyczy Jego praca naukowa. Z dużą swobodą i swadą prowadzi czytelnika po skomplikowanych meandrach zależności między zakażeniem CMV a przebiegiem klinicznym i postępowaniem terapeutycznym we WZJG. W sposób prawidłowy, logiczny i dojrzały dokonuje interpretacji danych naukowych, będących owocem Jego prac badawczych.

W dysertacji wykazano, że zakażenie CMV jest zjawiskiem relatywnie częstym u chorych z WZJG, hospitalizowanych z powodu zaostrzenia o aktywności umiarkowanej do ciężkiej (problem ten dotyczy niemalże co piątego pacjenta). Jednocześnie Pan lek. Jakub Szlak wskazuje, że czynnikiem ryzyka zakażenia CMV jest stosowanie steroidów, co jest zgodne z danymi literaturowymi. Tutaj jednak pojawia się jedno z kluczowych pytań, czy wśród chorych z dodatnią ekspresją antygenu CMV w ocenie IHC jesteśmy w stanie odróżnić tych pacjentów, u których CMV jest czynnikiem przyczyniającym się do zapalenia jelita (lub będącym jedynym powodem tzw. CMV *colitis*?) od sytuacji, gdzie obecność CMV jest przygodnym znaleziskiem, bez znaczenia klinicznego? Innymi słowy – czy każda ekspresja CMV w tkance jelita grubego u chorego z aktywną postacią WZJG niesie ze sobą jakieś konkretne implikacje kliniczne? Sugeruje się, że terapię przeciwwirusową należy rozważyć w przypadku „dużej” ekspresji CMV (niezależnie od metody oceny tejże ekspresji), ale progi odcięcia, powyżej których spełnione są takie kryteria budzą wiele kontrowersji. Co więcej, Pan lek. Jakub Szlak nie wykazał w swojej pracy, by rokowanie (rozumiane jako konieczność poddania się zabiegowi kolektomii) u chorych z większą ekspresją CMV było gorsze. Wyniki uzyskane w dysertacji, a także dotychczasowe obserwacje pokazują więc, że wciąż jesteśmy dalecy od tego, by móc jednoznacznie wskazać, jak interpretować obecność CMV w tkankach jelita grubego u pacjentów z aktywną postacią WZJG. Biorąc pod uwagę brak negatywnego znaczenia prognostycznego wykazania ekspresji antygenu CMV w badanej



grupie, Autor rozprawy stawia tezę, że rutynowe wykonywanie badań w kierunku zakażenia CMV nie znajduje uzasadnienia. W ocenie recenzenta kluczowe znaczenie we wskazanej tezie ma słowo „rutynowe”. Rzeczywiście, wydaje się że wykonywanie tego typu badania u każdego pacjenta z zastrzeżeniem WZJG nie ma sensu, natomiast należy je rozważyć u tych chorych, którzy nie odpowiadają na standardowe leczenie. Jestem ciekaw opinii Doktoranta na ten temat. Być może Autor wskaże jeszcze jakieś inne potencjalne okoliczności, które powinny skłonić klinicystę do poszukiwania zakażenia CMV. Czy jest nią większa aktywność endoskopowa, na co wskazywać mogłyby wyniki uzyskane w rozprawie doktorskiej? Jednocześnie chciałem zadać pytanie, jakie czynniki decydowały, że niektórzy pacjenci w analizowanej kohorcie otrzymali ostatecznie leczenie przeciwwirusowe? Czy biorąc pod uwagę brak wpływu zastosowanego leczenia przeciwwirusowego na dalsze losy chorych można zaryzykować hipotezę, że nie tylko zasadność diagnostyki zakażenia CMV we WZJG rodzi szereg kontrowersji, ale także racjonalność terapii anty-CMV budzi wątpliwości? Poproszę o odpowiedzi Doktoranta na te prowokacyjnie postawione pytania podczas publicznej obrony.

Całość pracy wieńczą wnioski, ujęte w formie opisowej. Wnioski w większości odpowiadają celom, zdefiniowanym przez Doktoranta. Moja jedyna uwaga dotyczy sugestii, że metoda PCR wykazuje dużą zgodność z badaniem IHC w kierunku CMV. Taka uwaga mogłaby znaleźć się w dyskusji, podczas gdy wnioski powinny odnosić się tylko do celów badania. Pomimo że dyskutowana sugestia Autora, dotycząca zgodności metod PCR i IHC, jest zapewne zgodna ze stanem faktycznym, to *de facto* nie stanowiło to przedmiotu (celu) rozprawy. Jak sam Autor wskazuje w wynikach swoich prac, analiza porównawcza różnych metod diagnostycznych została przedstawiona w innej publikacji, niezwiązanej z omawianą dysertacją.

PODSUMOWANIE

Całość pracy doktorskiej lek. Jakuba Szlaka świadczy o istotnym wkładzie Autora w rozwiązanie ważnego klinicznie zagadnienia badawczego. Autor, pod nadzorem Pani Promotor, postawił przed sobą trudne i bardzo ambitne zadanie naukowe. Prawidłowo zdefiniował problem badawczy, dobrał do tego właściwe metody, świetnie zinterpretował uzyskane wyniki. Uważam więc, że praca doktorska lek. Jakuba Szlaka spełnia wszystkie warunki ustawowe (w tym określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce – Dz. U. z 2018 r. poz. 1688 z późn. zm.), stawiane tego typu dysertacjom. W związku z powyższym mam zaszczyt przedstawić Radzie Naukowej



Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowemu Instytutowi
Badawczemu, wniosek o dopuszczenie lek. Jakuba Szlaka do dalszych etapów przewodu
doktorskiego i do publicznej dyskusji nad rozprawą.

Piotr Eder
06 / 10 / 2021

prof. dr hab. n. med. Piotr Eder
specjalista chorób wewnętrznych
gastroenterolog
2316447