

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Marcina Jasińskiego pt.

„Wpływ mikrobioty jelitowej na leczenie i jego powikłania u chorych na szpiczaka plazmocytozy”

Szpiczak plazmocytozy jest jednym z najczęstszych nowotworów hematologicznych, występującym głównie u osób w podeszłym wieku. Choroba rozwija się w wyniku klonalnej proliferacji plazmacytów produkujących białko monoklonalne w postaci pełnej cząsteczki immunoglobuliny lub jej łańcucha lekkiego. Następstwem nacieczenia szpiku kostnego przez komórki nowotworowe oraz działania białka monoklonalnego są liczne powikłania narządowe, obejmujące m.in. niedokrwistość, zmiany lityczne kości, złamania patologiczne, niewydolność nerek oraz hiperkalcemię. Niezależnie od postępu w zakresie diagnostyki i leczenia, szpiczak plazmocytozy pozostaje chorobą obarczoną istotnym ryzykiem powikłań infekcyjnych, które stanowią jedną z głównych przyczyn śmiertelności w tej grupie chorych. Wynika to zarówno z samej biologii choroby, prowadzącej do głębokich zaburzeń odporności humoralnej i komórkowej, jak i z konieczności stosowania intensywnych i długotrwałych terapii przeciwnowotworowych. W tym kontekście coraz większe znaczenie przypisuje się mikroflorze jelitowej jako kluczowemu elementowi modulującemu odpowiedź immunologiczną pacjenta, integralność bariery śluzówkowej oraz podatność na zakażenia bakteryjne, w szczególności w okresach intensywnego leczenia. Podkreśla to znaczenie badań nad rolą mikroflory jelitowej jako potencjalnego czynnika wpływającego na ryzyko zakażeń, przebieg choroby oraz bezpieczeństwo terapii u chorych na szpiczaka plazmocytozy.

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska lek. Marcina Jasińskiego pt. **„Wpływ mikrobioty jelitowej na leczenie i jego powikłania u chorych na szpiczaka plazmocytozy”** dotyczy aktualnego i istotnego zagadnienia z obszaru hematologii klinicznej oraz badań translacyjnych. Podjęty temat wpisuje się w dynamicznie rozwijany nurt badań nad rolą mikrobioty jelitowej jako czynnika modulującego przebieg chorób nowotworowych układu krwiotwórczego, odpowiedzi na leczenie oraz ryzyko powikłań związanych z intensywną terapią przeciwnowotworową, w tym autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych (auto-SCT).

Rozprawa została przygotowana w formie cyklu czterech tematycznie powiązanych publikacji (dwie prace oryginalne oraz dwie prace przeglądowe), które tworzą spójny tok rozumowania. Łączny Impact Factor opublikowanych prac wynosi 21.835 (przy 520 pkt. MNiSW). W pierwszej pracy cyklu **„Impact of gut colonization by antibiotic-resistant bacteria on the outcomes of autologous stem cell transplantation in multiple myeloma”** opublikowanej w *Scientific Reports* opisano wpływ

kolonizacji przewodu pokarmowego bakteriami lekoopornymi przed auto-SCT u chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Autor wykazuje, że kolonizacja stanowi istotny klinicznie czynnik ryzyka wczesnych powikłań infekcyjnych po transplantacji, co może mieć potencjalne znaczenie dla oceny ryzyka i postępowania około-przeszczepowego. W drugiej pracy oryginalnej cyklu pt. **„Ice-cream used as cryotherapy during high-dose melphalan conditioning reduces oral mucositis after autologous hematopoietic stem cell transplantation”** opublikowanej również w *Scientific Reports* oceniono skuteczność krioterapii w formie spożywania lodów podczas podawania wysokodawkowanego melfalanu jako metody profilaktyki zapalenia błon śluzowych jamy ustnej po auto-SCT. Wykazano, że interwencja ta pozwala istotnie ograniczyć częstość i nasilenie tego powikłania, oferując rozwiązanie proste, dobrze tolerowane i możliwe do wdrożenia w rutynowej praktyce klinicznej. Warto zaznaczyć, że obie prace mają jedynie charakter retrospektywnej analizy oraz w wynikach analiz nie uwzględniają zróżnicowanych protokołów stosowanych w indukcji remisji szpiczaka plazmocytoowego, co może mieć istotne znaczenie na uzyskane rezultaty badań.

Kolejne dwie prace rozprawy stanowią publikację poglądowe. W pierwszej pracy pt. **„The role of the crosstalk between gut microbiota and immune cells in the pathogenesis and treatment of multiple myeloma”** opublikowanej w *Frontiers in Immunology*. Praca przedstawia aktualny stan wiedzy dotyczący wzajemnych interakcji pomiędzy mikrobiotą jelitową a komórkami układu odpornościowego w kontekście patogenezy i leczenia szpiczaka plazmocytoowego. Autor wraz z zespołem omawia m.in. mechanizmy przewlekłej stymulacji antygenowej oraz znaczenie równowagi odpowiedzi immunologicznej dla ryzyka progresji choroby i skuteczności terapii. Ostatnia praca poglądowa opublikowana w *Frontiers in Oncology* pt. **„The role of the gut microbiome in pathogenesis, biology, and treatment of plasma cell dyscrasias”** przedstawia szerokie ujęcie roli mikrobiomu jelitowego w patogenezie, biologii oraz leczeniu dyskrazji plazmocytoowych, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu dysbiozy i metabolitów bakteryjnych na mikrośrodowisko szpiku, progresję od stanów przednowotworowych do pełnoobjawowego szpiczaka oraz potencjalnych możliwości celowanej modulacji mikrobioty.

Założenia i cele cyklu publikacji są sformułowane jasno, a dobór prac tworzy logicznie spójną całość. Autor wykazuje umiejętność krytycznej analizy piśmiennictwa, poprawnego wnioskowania oraz łączenia wiedzy z obszaru mechanizmów biologicznych z ich konsekwencjami klinicznymi. Szczególnie istotnym walorem rozprawy jest jej wymiar praktyczny: prace oryginalne odnoszą się do kluczowych problemów klinicznych u chorych na szpiczaka plazmocytoowego poddawanych auto-SCT, tj. ryzyka powikłań infekcyjnych oraz zapalenie śluzówek jamy ustnej. Pomimo



retrospektywnego charakteru badania, w drugiej pracy Autor wskazuje na możliwość zastosowania podejścia, które może przyczyniać się do poprawy bezpieczeństwa postępowania terapeutycznego oraz ograniczenia działań niepożądanych leczenia, jednocześnie podkreślając konieczność weryfikacji tej interwencji w badaniach prospektywnych.

Całość rozprawy doktorskiej, jak również opublikowane artykuły wchodzące w jej skład, zostały przygotowane z należytą starannością. Niemniej jednak we wstępie rozprawy Autor pomija zagadnienia związane z obecnością kryteriów SLiM, które obecnie stanowią istotne wskazanie do rozpoczęcia leczenia szpiczaka plazmocytoowego. Z uwagi na charakter rozprawy, koncentrujący się na analizie zależności pomiędzy mikrobiotą jelitową a ryzykiem powikłań infekcyjnych, istotnym elementem wymagającym uwzględnienia w dyskusji jest również rola suplementacji immunoglobulin oraz szczepień ochronnych, które mogły mieć wpływ na uzyskane wyniki analiz i powinny zostać przynajmniej wzmiankowane we wstępie rozprawy doktorskiej.

Podsumowując, przedłożona rozprawa doktorska stanowi wartościowy wkład w rozwój wiedzy z zakresu hematologii i badań translacyjnych nad mikrobiotą jelitową w kontekście leczenia szpiczaka plazmocytoowego. Rozprawa spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim w dyscyplinie nauk medycznych. W treści pracy stwierdza się jedynie nieliczne, drobne uchybienia edytorskie, które nie mają wpływu na wysoki poziom merytoryczny rozprawy ani na ogólną ocenę jej wartości naukowej.

Uważam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Marcin Jasińskiego spełnia wymagania prawne zapisane w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2022 poz. 574 z późn. zm.) stawiane rozprawom doktorskim i Kandydatom ubiegającym się o nadania stopnia doktora. **Jednocześnie, biorąc pod uwagę aktualność tematyki, spójność cyklu publikacji oraz potencjalne znaczenie kliniczne wyników, wnoszę o rozważenie wyróżnienia rozprawy doktorskiej.**

Łódź, 27.01.2026 r.

