



Akceptuję  
HJM

**UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE**  
**KATEDRA I KLINIKA CHOROÓB ZAKAŻNYCH**  
Staszica 16, 20-081 Lublin  
Tel. 81 534 94 14; Fax 81 534 94 10

### **Ocena**

**Rozprawy doktorskiej mgr Macieja Piotra Janiaka**  
z Zakładu Immunopatologii Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych

#### **Tytuł rozprawy:**

Identyfikacja prognostycznych markerów warunkujących przebieg ostrego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV)

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska porusza istotny z naukowego i praktycznego punktu widzenia problem wczesnej fazy zakażenia HCV. Wiadomym jest, że przebieg ostrej infekcji HCV warunkuje często dalsze losy pacjenta. Przede wszystkim dotyczy to faktu samoistnej eliminacji wirusa lub jej braku na tym etapie. Również przebieg przewlekłego zakażenia u osób, które nie dokonały samoistnej eradykacji HCV charakteryzuje się dużą heterogennością i jeżeli nie dojdzie do wczesnej terapii konsekwencją może być rozwój marskości wątroby, jej powikłań i raka wątrobowokomórkowego (HCC). Zatem znajomość mechanizmów i czynników, które determinują dalszą historię naturalną infekcji HCV posiada kluczowe znaczenie. Do oceny parametrów związanych z HCV i organizmem pacjenta, zwłaszcza w zakresie odpowiedzi immunologicznej, konieczne jest zastosowanie nowoczesnych i wiarygodnych metod badawczych. Skomplikowana sieć powiązań pomiędzy poszczególnymi elementami układu immunologicznego wymaga umiejętnego dopasowania narzędzi badawczych oraz bardzo ostrożnego, wyważonego i mądrego wnioskowania, tak aby przypadkowe, niezwiązane z zadaniem badawczym znalezisko, nie spowodowało nieprawidłowej interpretacji.

Dodatkowym problemem w przypadku tematu przedstawionej do oceny rozprawy doktorskiej jest fakt, że większość prac poświęconych temu zagadnieniu zmagają się z ograniczeniem związanym z niską liczebnością próby badanej. Jednoznaczne rozpoznanie ostrego zakażenia HCV nie jest proste i prawie zawsze to zakażenie jest identyfikowane w fazie przewlekłej. No właśnie – to „prawie” stało się przedmiotem rozprawy doktorskiej mgr Macieja Piotra Janiaka. Fakt, że została ona przeprowadzona w Zakładzie Immunopatologii Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych w Warszawie już na wstępie gwarantował zastosowanie najnowocześniejszych technik badawczych pod okiem niezwykle doświadczonego promotora.

Na wstępie należy podkreślić liczebność grupy badanej. Jest to, według mojej wiedzy, najliczniejsza polska kohorta badana z udowodnionym ostrym zakażeniem HCV i jedna z liczniejszych w skali światowej. Stu dwudziestu czterech dawców krwi ze zidentyfikowanym na przestrzeni 15 lat (2002-2016) ostrym zakażeniem HCV zostało scharakteryzowanych w sensie demograficznym i podstawowych parametrów klinicznych. Tym większa szkoda, że z tej grupy jedynie (?) 40 osób zostało zakwalifikowanych do dalszych badań. Jako przyczynę podano trudności w dotarciu do pacjentów oraz zbyt małą objętość przechowywanego materiału biologicznego. Populacja badana została podzielona na dwie grupy – osoby, które dokonały samoeliminacji HCV oraz pacjenci, u których doszło do rozwoju przewlekłego zakażenia HCV. Kompleksowe podejście Doktoranta do wnikliwej analizy struktury badanych grup pacjentów budzi szacunek. Doktorant wykorzystał w pracy zarówno narzędzia do badania parametrów wirusologicznych, jak i bardzo złożonych parametrów immunologicznych.

Recenzowana praca liczy ogółem 87 stron, zawiera 4 tabele, 22 ryciny. Dokumentacja graficzna przedstawionych badań jest więc bardzo dobra, ułatwiając czytelnikowi poruszanie się po analizie badanych parametrów, przy czym odpowiednie tabele i wykresy umieszczono w tekście, co ułatwia korzystanie z nich.

Układ jest typowy dla prac doktorskich. Struktura pracy jest zwarta, następujące po sobie rozdziały i podrozdziały ułożone w sposób logiczny, przez co uzyskano wrażenie bardzo dobrze zaplanowanej i czytelnej rozprawy. Praca została napisana poprawną polszczyzną, bardzo dobrym stylem, choć autor nie uniknął kilku potknięć, głównie o charakterze edytorskim. Zwraca także uwagę bardzo licznie i umiejętnie cytowana literatura, w

większości z kilku ostatnich lat. Autor do końca konfrontował uzyskane wyniki badań własnych z najnowszą literaturą.

We wstępie Doktorant przedstawił w sposób bardzo szeroki zagadnienia związane z problemem ostrego zakażenia HCV. Bardzo dużo miejsca poświęcił znaczeniu zmienności genetycznej wirusa i jej wpływu na dalszą historię naturalną zakażenia. Zwraca uwagę rozległa wiedza Autora z zakresu genetyki i immunologii. W sposób zrozumiały wyjaśnia nietatwe problemy z pogranicza nauk podstawowych i klinicznych. Bardzo analityczne podejście do problemu stwarza wrażenie swobodnego i biegłego poruszania się w zagadnieniu. Wstęp, zgodnie ze swoim przeznaczeniem, zawiera istotne dla celu pracy informacje dotyczące czynników wirusowych i osobniczych potencjalnie warunkujących eliminację HCV. Jest to przystępne wprowadzenie do nietatwych zagadnień stanowiących podstawowy cel pracy, dodatkowo uzupełniony wyjaśnieniem jakie techniki aktualnie stosowane w tego typu badaniach pozwalają na prowadzenie bardzo wyrafinowanych oznaczeń.

Kolejny rozdział zatytułowany „Cele pracy” zawiera bardzo konkretne dwa cele badawcze - Ocena wpływu czynników wirusologicznych na samoistną eliminację zakażenia HCV oraz Ocena wpływu czynników osobniczych na samoistną eliminację zakażenia HCV. Zatem oszczędnie, ale jakże precyzyjnie określone zadania pracy. W tym przypadku takie „ascetyczne” wręcz podejście jest zaletą, bowiem wytycza najważniejsze szlaki badawcze w tej dość skomplikowanej wieloczynnikowej analizie problemu ostrej infekcji HCV.

Rozdział „Materiał i metody” prezentuje zarówno doprecyzowanie grupy badanej, jak i opis metod wykorzystanych przy analizie wymienionych parametrów.

Uzyskane wyniki badań przedstawione zostały w kolejnym, dość obszernym rozdziale, zatytułowanym „Wyniki”. Doktorant czyni to w sposób zwięzły, logiczny i uporządkowany, prezentując w poszczególnych punktach wyniki badań własnych. Wszystkie wyniki szczegółowe podaje w zamieszczonych w tekście tabelach oraz wykresach. Niestety wykresy te nie określają obecności lub braku istotności statystycznej. Taki sposób utrudnia Czytelnikowi percepcję danych, wymaga sięgania do tabel i tekstu, i nie pomaga przejrzystości pracy, co jest szczególnie istotne przy dużej liczbie ocenianych parametrów. Ponadto dobór skali może wprowadzać w błąd, czego przykładem jest Ryc. 19 na str. 58 przedstawiająca stężenie MIP-1 alfa – wygląda spektakularnie, podczas gdy nie stwierdzono

istotności statystycznej. Niewłaściwe, moim zdaniem, są też tytuły rycin, które przedstawiają stężenia/poziomy cytokin, a nie ich wpływ na eliminację.

Doktorant uzyskał bardzo interesujące wyniki. Ich interpretacja w połączeniu z danymi z piśmiennictwa stanowi przedmiot rozdziału „Dyskusja”. Formułowane na bieżąco wnioski są zazwyczaj wyważone, a podejście do uzyskanych wyników krytyczne. Bardzo wnikliwie analizowane są trudności w porównaniu badanych populacji w poszczególnych pracach autorów.

Niestety Autor nie uniknął błędu często spotykanego w pracach doktorskich. Przedstawił w Dyskusji dość obszerne informacje ogólne dotyczące poszczególnych cytokin, co powinno mieć miejsce we Wstępie.

W czasie czytania pracy doktorskiej stwierdziłem dość liczne błędy gramatyczne, które nie umniejszają wartości merytorycznej pracy, natomiast z pewnością wymagają korekty przed przygotowaniem pracy do druku. Niewłaściwe sformułowania mogą powodować wątpliwości co do przekazywanych w zdaniu treści. Na przykład:

Str. 11: „Aktywność ALT i HCV-RNA zaczyna spadać” – użycie słowa aktywność wobec RNA jest niewłaściwe

Str. 11: „Niestety u części anty-HCV w ogóle nie występuje, toteż niekiedy o zakażeniu przesądza wyłącznie obecność HCV-RNA” – zapewne chodziło o diagnostykę

Kolejnym zastrzeżeniem, aczkolwiek z pewnością jest to dyskusyjne, jest częste używanie przez Doktoranta odniesienia do terapii interferonem i rybawiryną w czasie terażniejszym. Jest to o tyle niefortunne, że w chwili obecnej taka terapia nie istnieje.

Po przedstawieniu wyników Doktorant sformułował 2 wnioski, które odpowiadają na przedstawione wcześniej cele pracy. Zdaniem recenzenta Autor powinien wtrącić w tym miejscu krótka sugestię w kwestii krytycznego podejścia do wyników badań własnych oraz przedstawić krótko ograniczenia pracy, tym bardziej, że zarówno we wstępie, jak i dyskusji bardzo często przewija się stwierdzenie o skrajnej rozbieżności wyników badań i interpretacji przedstawionych przez innych autorów.

Całość pracy oceniam w sposób jednoznacznie pozytywny. Jeszcze raz pragnę podkreślić bardzo dojrzałe naukowe podejście Doktoranta do podjętego przez Niego zadania badawczego. Umiejętność syntetycznego przedstawienia wyników, wraz z bardzo dogłębną, doskonale dobraną i właściwie interpretowaną analizą statystyczną nie jest zbyt często spotykana na tym etapie rozwoju naukowego. Można z całą mocą stwierdzić, że

przedstawione powyżej nieliczne uwagi krytyczne nie obniżają całościowej pozytywnej oceny recenzowanej pracy.

**Rozprawa doktorska mgr Macieja Piotra Janiaka pt. „Identyfikacja prognostycznych markerów warunkujących przebieg ostrego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV)” spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki ( Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm). W związku z tym mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Warszawie wniosek o dopuszczenie mgr Macieja Piotra Janiaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

  
Prof. dr hab. med. Krzysztof Tomaszewicz

Lublin 16.01.2023

**KIEROWNIK**  
Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych U.M.  
w Lublinie

*prof. dr hab. n. med. Krzysztof Tomaszewicz*