

Łódź, dn. 07.07.2023 r.

dr hab. n. med. Damian Tworek, prof. UM
Klinika Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Michała Mierzejewskiego pt. „Ocena mechanizmów pleurodezy chemicznej ze szczególnym uwzględnieniem odpowiedzi zapalnej i profibrogennej komórek międzybłonna w modelu in vitro”.

Rozprawa doktorska będąca przedmiotem recenzji dotyczy zagadnienia pleurodezy chemicznej, zabiegu polegającego na podaniu do jamy opłucnej substancji chemicznych (np. talku, tetracykliny i innych) co prowadzi do wytworzenia zrostu między opłucną ścienną oraz trzewną i w efekcie zmniejsza ryzyko gromadzenia płynu w jamie opłucnej. Zabieg ten odgrywa szczególną rolę w paliatywnym, objawowym leczeniu chorych na nowotwory, w przebiegu których dochodzi do nawracającego płynu w jamie opłucnej. Konsekwencją tego procesu jest wystąpienie lub nasilenie duszności i, co niezwykle istotne, pogorszenie jakości życia pacjentów onkologicznych.

Lekarz Michał Mierzejewski podjął w swojej rozprawie doktorskiej istotny temat dotyczący mechanizmów pleurodezy, nasilenia odpowiedzi zapalnej komórek międzybłonna opłucnej po ekspozycji na różne czynniki chemiczne oraz modulacji tej odpowiedzi poprzez substancje wydzielane przez komórki nowotworowe. Głębsze zrozumienie znanych już mechanizmów pleurodezy oraz poznanie nowych pozwoli na osiągnięcie lepszych efektów tego zabiegu, czego konsekwencją będzie poprawa opieki nad szczególną populacją pacjentów jaka są leczeni paliatywnie chorzy na nowotwory.

We wstępie, doktorant w sposób zajmujący czerpie z dostępnego piśmiennictwa i wprowadza w zagadnienia pracy.

Metody badawcze oraz zastosowane narzędzia statystyczne służyły realizacji założonych przez doktoranta celów, którymi były:

1. Krytyczna analiza literatury dotyczącej mechanizmów pleurodezy chemicznej i zidentyfikowanie niedostatków dostępnej wiedzy.

Klinika Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej
Katedra Pulmonologii, Reumatologii i Immunologii Klinicznej

Kierownik Kliniki: **Prof. dr hab. n. med. Adam Antczak**
ul. Żeromskiego 113, 90 -549 Łódź budynek nr 3, piętro 4

Tel. 42 6393 787
www.umed.pl |

2. Zbadanie możliwości izolacji i propagacji linii zdrowych komórek międzybłonka opłucnej z biopsji opłucnej.
3. Ocena optymalnych warunków stymulacji komórek międzybłonka opłucnej.
4. Porównanie różnic w odpowiedzi komórek międzybłonka opłucnej na poszczególne wybrane środki sklerotyzujące w zależności od dawki i czasu stymulacji.
5. Ocena wpływu czynników wydzielanych przez komórki nowotworowe (wpływ parakryny) na reakcję komórek międzybłonka na środki sklerotyzujące.
6. Analiza produkcji kolagenu (fibrogenyzy) przez fibroblasty w odpowiedzi na mediatory wydzielane przez komórki międzybłonka.

Na podstawie analizy piśmiennictwa dotyczącego tematu pleurodezy oraz uzyskanych wyników lek. Michał Mierzejewski wyciągnął następujące wnioski:

1. Większość dostępnych badań koncentruje się na lekach, które cieszyły się największą popularnością w odpowiednim okresie historycznym i skupiają się na ich klinicznej skuteczności i bezpieczeństwie. Większość z nich nie skupia się na mechanizmie ich działania na poziomie komórkowym i sporadycznie porównują poszczególne sklerozanty między sobą. Większość informacji o szlakach pleurodezy pochodzi z badań nad talkiem. Dostępna jest szczątkowa ilość informacji na temat wpływu środowiska reakcji na jej przebieg.
2. Możliwa jest hodowla komórek międzybłonka pobranych podczas biopsji opłucnej wykonanej w trakcie standardowego zabiegu na klatce piersiowej; hodowla ta może być wykorzystana do dalszych eksperymentów
3. Reakcja zapalna komórek międzybłonka na różne środki obliterujące jest zmienna i nie można znaleźć spójnego wzorca odpowiedzi zarówno ze względu na stosowany lek i czas reakcji; reakcja zapalna obejmuje wzrost ekspresji mRNA i białka IL-1 β ; najbardziej zaznaczoną odpowiedź zapalną obserwuje się po stymulacji talkiem
4. Substancje produkowane przez komórki raka gruczołowego wpływają na odpowiedź zapalną międzybłonka opłucnej na czynniki chemiczne stosowane w pleurodzie
5. Produkcja kolagenu nie ulegała zmianie po ekspozycji fibroblastów na nadsącze hodowli stymulowanych komórek międzybłonka z lub bez substancji produkowanych przez gruczolakolaka) w zastosowanym modelu; może to wskazywać na konieczność

Klinika Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej
Katedra Pulmonologii, Reumatologii i Immunologii Klinicznej

Kierownik Kliniki: **Prof. dr hab. n. med. Adam Antczak**
ul. Żeromskiego 113, 90 -549 Łódź budynek nr 3, piętro 4

Tel. 42 6393 787
www.umed.pl

użycia bardziej złożonych modeli komórkowych celem oceny interakcji międzybłonek-fibroblasty.

Ocena formalno-redakcyjna

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska liczy 85 stron i zawiera 13 rozdziałów oraz piśmiennictwo. Konstrukcja pracy jest typowa, zachowuje właściwe proporcje. Rozprawa rozpoczyna się spisem treści, wykazem publikacji, wykazem zastosowanych skrótów oraz streszczeniem w języku polskim i angielskim. Zasadnicza część rozprawy składa się ze wstępu, założeń i celów, metodyki, kopii opublikowanych prac, podsumowania wyników, dyskusji oraz wniosków. Dodatkowo zawarta jest kopia zgody komisji bioetycznej oraz oświadczenia współautorów publikacji, potwierdzające kluczowy udział Doktoranta w powstaniu prezentowanych prac. Rozprawa kończy się wykazem piśmiennictwa do rozdziałów w języku polskim.

Dysertacja obejmuje 3 publikacje, w tym jedną pracę przeglądową i dwie oryginalne. Łączny Impact Factor cyklu prac wynosi 7,31, a punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki 310 punktów, co jest znaczącym osiągnięciem. Doktorant jest pierwszym autorem wszystkich publikacji. Pozycje piśmiennictwa prac oraz rozdziałów w języku polskim są dobrze dobrane, odzwierciedlają najważniejszą problematykę w tej dziedzinie, co świadczy o właściwym przygotowaniu teoretycznym autora.

Ocena merytoryczna

Temat dysertacji podjęty przez Doktoranta jest nowatorski, ciekawy i zrealizowany w oparciu o adekwatne i nowoczesne metody badawcze. Szczególną wartość prezentuje nowo opracowana metoda hodowli komórek międzybłonka pobranych za pomocą biopsji opłucnej. Praca pogładowa szczegółowo i wyczerpująco omawia zagadnienia dotyczące mechanizmów chemicznej pleurodezy.

Pewne wątpliwości może budzić liczba przeprowadzonych eksperymentów. Ich zbyt mała liczba mogła wpłynąć na niedostateczną moc statystyczną i uzyskane wyniki tj. brak istotnych różnic przy odnotowanych trendach między hodowlami kontrolnymi a stymulowanymi czynnikami chemicznymi. Obserwowana kinetyka zmian ekspresji mRNA i białka czynników prozapalnych produkowanych przez międzybłonek oceniana po 6 i 24 godzinach stymulacji może wskazywać, że wydłużenie czasu hodowli, np. do 48 godzin mogłoby pozwolić na wykazanie istotnych różnic. Również zastosowanie innych metod, np. cytometrii przepływowej oceniającej wewnątrzkomórkową ekspresję badanych czynników prozapalnych produkowanych przez nabłonek byłoby wartością dodaną przy interpretacji wyników. Ponadto, zastanawiająca jest różnica w profilu cytokin prozapalnych uwalnianych po stymulacji chemicznej komórek międzybłonka uzyskanego podczas biopsji opłucnej a hodowlami komercyjnie dostępnego międzybłonka opłucnej.

Należy jednak zaznaczyć, że Doktorant do części powyższych uwag odnosi się w dyskusji prac oryginalnych, omawiając ograniczenia wykonanych eksperymentów,

Klinika Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej
Katedra Pulmonologii, Reumatologii i Immunologii Klinicznej

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Adam Antczak
ul. Żeromskiego 113, 90 -549 Łódź budynek nr 3, piętro 4

Tel. 42 6393 787
www.umed.pl |

co świadczy o krytycznym podejściu do przeprowadzonych badań i uzyskanych w ich toku wyników.

Warsztat Doktoranta oceniam jako adekwatny do postawionych celów. Uwagi nie umniejszają pozytywnej oceny dysertacji. Łączny IF oraz punktacja MEiN publikowanych prac jest niezaprzeczalnym dowodem ich wysokiej jakości merytorycznej.

Podsumowanie

Uważam, że przedstawiona do recenzji praca doktorska lek. Michała Mierzejewskiego stanowi oryginalny i samodzielny dorobek naukowy. Podjęcie istotnej tematyki, stosowny zakres pracy, umiejętność posługiwania się warsztatem naukowym, upoważniają mnie do stwierdzenia, że oceniana dysertacja 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.) stawiane rozprawom stanowiącym podstawę do ubiegania się o stopień doktora nauk medycznych. Na tej podstawie mam zaszczyt zwrócić się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie Michała Mierzejewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med., prof. UM Damian Tworek
specjalista chorób wewnętrznych
i chorób płuc
7183636

Klinika Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej
Katedra Pulmonologii, Reumatologii i Immunologii Klinicznej

Kierownik Kliniki: **Prof. dr hab. n. med. Adam Antczak**
ul. Żeromskiego 113, 90 -549 Łódź budynek nr 3, piętro 4

Tel. 42 6393 787
www.umed.pl |