

Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Lublin 20-090
ul. Chodzki 1
tel./fax. +48 81448 6630
Kierownik:
Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos



Experimental Hematooncology
Department
Medical University
of Lublin
20-090 Lublin, POLAND
1 Chodzki St.
tel. fax. 48 81448 6630
Head:
Prof. Krzysztof Giannopoulos

Lublin 16.03.2026

OCENA

ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

Lek. Marcina Jasińskiego

**pt. " Wpływ mikrobioty jelitowej na leczenie i jego powikłania u
chorych na szpiczaka plazmocytozowego"**

Mikrobiota jelitowa stanowi obecnie jeden z najbardziej dynamicznie rozwijających się obszarów badań translacyjnych w hematologii. Coraz więcej danych wskazuje, że skład i funkcja mikrobioty mogą wpływać zarówno na patogenezę nowotworów układu krwiotwórczego, jak i na wyniki leczenia, toksyczność terapii oraz ryzyko powikłań infekcyjnych. W przypadku szpiczaka plazmocytozowego, choroby o złożonej biologii i zróżnicowanym przebiegu klinicznym, zagadnienia te nabierają szczególnego znaczenia, zwłaszcza w kontekście leczenia wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska wpisuje się w bardzo aktualny i istotny nurt badań, łącząc zagadnienia biologii nowotworu, immunologii, mikrobiologii oraz praktyki klinicznej. Szpiczak plazmocytozowy pozostaje chorobą nieuleczalną, mimo znacznego postępu terapeutycznego, a poszukiwanie czynników wpływających na skuteczność leczenia, rozwój powikłań oraz możliwości ich ograniczania ma istotne znaczenie kliniczne. Szczególnie interesujące jest spojrzenie Doktoranta na mikrobiotę jelitową nie tylko jako zjawisko towarzyszące leczeniu, ale jako potencjalny element wpływający na przebieg choroby, odpowiedź na terapię oraz bezpieczeństwo procedur transplantacyjnych.

Na tym tle rozprawa lek. Marcina Jasińskiego stanowi spójne i wartościowe opracowanie, obejmujące zarówno analizę dostępnych danych piśmiennictwa, jak i wyniki badań własnych. Doktorant koncentruje się na praktycznie istotnych zagadnieniach: wpływie kolonizacji przewodu

Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Lublin 20-090
ul. Chodzki 1
tel./fax. +48 81448 6630
Kierownik:
Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos



Experimental Hematooncology
Department
Medical University
of Lublin
20-090 Lublin, POLAND
1 Chodzki St.
tel./fax. +48 81448 6630
Head:
Prof. Krzysztof Giannopoulos

pokarmowego bakteriami antybiotykoopornymi na przebieg auto-SCT, znaczeniu integralności błon śluzowych w profilaktyce powikłań oraz roli mikrobioty w biologii i leczeniu dyskracji plazmocytowych.

Celem pracy było przedstawienie roli mikrobioty jelitowej w patogenezie szpiczaka plazmocytozowego, ocenie wpływu jej zaburzeń na wyniki leczenia i częstość powikłań, zwłaszcza w przebiegu autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, a także wskazanie potencjalnych interwencji klinicznych, które mogą ograniczać toksyczność leczenia i poprawiać rokowanie chorych.

Przedstawiona do recenzji rozprawa jest cyklem czterech spójnych tematycznie artykułów naukowych, w tym dwóch prac poglądowych oraz dwóch prac oryginalnych. Doktorant jest pierwszym autorem we wszystkich czterech publikacjach, co podkreśla jego wiodącą rolę w przygotowaniu koncepcji, analizie danych oraz opracowaniu manuskryptów. W cykl publikacji wchodzi następujące parce:

1. Jasiński M, Biliński J, Maciejewska M, Ostrowska K, Rusicka-Krzewska P, Konarski W, Podsiadły E, Snarski E, Basak GW. Impact of gut colonization by antibiotic-resistant bacteria on the outcomes of autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Scientific Reports*. 2024 Dec 28;14(1):31221.

2. Jasiński M, Maciejewska M, Brodziak A, Górka M, Skwierawska K, Jędrzejczak WW, Tomaszewska A, Basak GW, Snarski E. Ice-cream used as cryotherapy during high-dose melphalan conditioning reduces oral mucositis after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Scientific Reports*. 2021 Nov 18;11(1):22507.

3. Jasiński M, Biliński J, Basak GW. The role of the crosstalk between gut microbiota and immune cells in the pathogenesis and treatment of multiple myeloma. *Frontiers in Immunology*. 2022 Mar 31;13:853540.

4. Jasiński M, Biliński J, Basak GW. The role of the gut microbiome in pathogenesis, biology, and treatment of plasma cell dyscrasias. *Frontiers in Oncology*. 2021 Oct 1;11:741376.

Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Lublin 20-090
ul. Chodzki 1
tel./fax. +48 81448 6630
Kierownik:
Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos



Experimental Hematooncology
Department
Medical University
of Lublin
20-090 Lublin, POLAND
1 Chodzki St.
tel./fax. +48 81448 6630
Head:
Prof. Krzysztof Giannopoulos

Sumaryczny współczynnik Impact Factor prac przedstawionych w ramach cyklu publikacji wynosi 21,835 (łącznie liczba punktów MNiSW: 520).

Pierwsze dwie publikacje mają szczególną wartość praktyczną. W pracy dotyczącej kolonizacji przewodu pokarmowego bakteriami antybiotykoopornymi wykazano, że obecność ARB przed auto-SCT wiąże się z istotnie wyższym ryzykiem infekcji we wczesnym okresie po transplantacji. Jest to obserwacja cenna z klinicznego punktu widzenia, ponieważ wskazuje na możliwość identyfikacji grupy chorych wymagających szczególnie wnikliwego nadzoru oraz dalszych badań nad strategiami modyfikacji mikrobioty.

Na uwagę zasługuje również praca poświęcona zastosowaniu lodów jako formy krioterapii w trakcie podawania wysokodawkowanego melfalanu. Wykazanie zmniejszenia częstości toksycznego uszkodzenia śluzówek jamy ustnej po auto-SCT ma wymiar bezpośrednio praktyczny, gdyż dotyczy prostego, taniego i dobrze tolerowanego postępowania wspomagającego. Tego rodzaju obserwacje pokazują, że Doktorant potrafi łączyć refleksję naukową z realnymi potrzebami klinicznymi.

Dwie prace poglądowe porządkują aktualny stan wiedzy dotyczący interakcji między mikrobiotą jelitową a układem immunologicznym oraz ich znaczenia w patogenezie i leczeniu szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskracji plazmocytozowych. Szczególnie cenne jest przedstawienie wieloetapowego modelu wpływu mikrobioty – od jej udziału w formowaniu odpowiedzi immunologicznej, przez możliwą przewlekłą stymulację antygenową sprzyjającą progresji MGUS do MM, aż po wpływ na wyniki leczenia i powikłania procedur transplantacyjnych.

Do najważniejszych wyników badań własnych należy zaliczyć wykazanie, że u pacjentów skolonizowanych ARB ryzyko infekcji po auto-SCT było wyraźnie większe niż u chorych bez kolonizacji (52% vs 26%; $p = 0,02$), a także że zastosowanie lodów podczas infuzji melfalanu wiązało się z istotnym zmniejszeniem częstości oral mucositis (28,84% vs 59,09%). Są to wyniki

Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Lublin 20-090
ul. Chodzki 1
tel./fax. +48 81448 6630
Kierownik:
Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos



Experimental Hematooncology
Department
Medical University
of Lublin
20-090 Lublin, POLAND
1 Chodzki St.
tel./fax. +48 81448 6630
Head:
Prof. Krzysztof Giannopoulos

interesujące, dobrze osadzone klinicznie i stanowiące podstawę do dalszych badań prospektywnych.

Warto podkreślić, że rozprawa ma charakter translacyjny. łączy ona dane kliniczne z szerokim omówieniem mechanizmów immunologicznych i mikrobiologicznych, a jednocześnie wskazuje możliwe kierunki przyszłych interwencji, takich jak modyfikacja mikrobioty, profilaktyka powikłań transplantacyjnych czy potencjalne ograniczanie ryzyka progresji stanów przednowotworowych. Takie ujęcie tematu świadczy o dojrzałości naukowej Doktoranta i umiejętności syntetycznego spojrzenia na badany problem.

Na podstawie przedstawionego cyklu publikacji oraz przeprowadzonej dyskusji Doktorant sformułował istotne wnioski:

1. Kolonizacja przewodu pokarmowego przez bakterie antybiotykooporne (ARB) przed procedurą auto-SCT stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju powikłań infekcyjnych, w szczególności bakteriemii (43% vs 14%, $p=0.004$), u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym.
2. Zastosowanie krioterapii w formie lodów spożywczych podczas wlewu wysokodawkowanego melfalanu jest skuteczną, dobrze tolerowaną i efektywną kosztowo metodą profilaktyki zapalenia błon śluzowych jamy ustnej (OM), znamienne redukując częstość tego powikłania (28.8% vs 59.1%, $p=0.02$).
3. Mikrobiota jelitowa, poprzez mechanizmy takie jak przewlekła stymulacja antygenowa limfocytów B oraz produkcja metabolitów wpływających na mikrośrodowisko guza, odgrywa kluczową rolę w patogenezie dyskracji plazmocytowych i może modulować progresję od stanów przednowotworowych do aktywnego szpiczaka plazmocyтового.
4. Skład i funkcja mikrobioty jelitowej wpływają na odpowiedź na leczenie przeciwszpiczakowe, a jej celowana modulacja, np. poprzez transplantację mikrobioty jelitowej (FMT) lub interwencje dietetyczne, może stanowić obiecującą strategię terapeutyczną w celu poprawy wyników leczenia i przezwyciężania lekooporności.

Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Lublin 20-090
ul. Chodzki 1
tel./fax. +48 81448 6630
Kierownik:
Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos



Experimental Hematooncology
Department
Medical University
of Lublin
20-090 Lublin, POLAND
1 Chodzki St.
tel./fax. +48 81448 6630
Head:
Prof. Krzysztof Giannopoulos

Przedstawione wyniki uzasadniają potrzebę dalszych badań nad możliwością celowanej modulacji mikrobioty jelitowej jako elementu wspomagającego terapię chorych na szpiczaka plazmocytozy.

Podsumowując pracę oceniam wysoko. Rozprawa dotyczy tematu nowoczesnego, ważnego poznawczo i klinicznie, a przedstawiony cykl publikacji jest spójny, dobrze zaplanowany i konsekwentnie realizowany. Na podkreślenie zasługuje zarówno wysoka jakość publikacyjna przedstawionych prac, jak i ich praktyczny wymiar. Bezsporny jest wiodący udział Doktoranta w powstaniu ocenianego dorobku. Nie mam uwag merytorycznych do przedstawionej rozprawy. W mojej ocenie rozprawa ta należy do około 10% najlepszych doktoratów, jakie miałem dotychczas okazję recenzować.

Uważam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). Praca jest nowatorska, ma istotną wartość naukową i może mieć znaczenie praktyczne. Wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Marcina Jasińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz wyróżnienie pracy.

Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos

