



# UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra i Zakład Patomorfologii i Cytologii Onkologicznej

Ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

Tel.: (71) 7343960; Fax.: (71) 7343968

prof. dr hab. n. med. Agnieszka Hałoń

## RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. med. KRZYSZTOFA TOMASZKA

ze Studium Doktoranckiego na Wydziale Lekarskim z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrzcu ŚUM w Katowicach pt.

„Związek komórek NK z zaawansowaniem włóknienia u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C”.

### I. Temat pracy i zidentyfikowanie zadania badawczego

Wydawałoby się, że o wirusowym zapaleniu wątroby typu C (WZW C) wiemy już **wszystko**, nowoczesne terapie lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DDA – Direct Acting Antivirals) z grupy inhibitorów proteazy wirusowej (telaprewir, boceprewir, symeprewir, asunaprewir, parytaprewir), polimerazy wirusowej (dazabuwir, sofosbuwir) czy białka wirusowego NS5A (daklataswir, ledipaswir, ombitaswir) zdecydowanie i istotnie zwiększyły skuteczność leczenia, a na horyzoncie już pojawiają się eksperymentalne szczepionki podjednostkowe i genetyczne. Jednak optymizm nasz musi być kontrolowany - choroba ta wciąż jest jednym z najistotniejszych problemów zdrowotnych na świecie. Według szacunków WHO z 2013 roku liczba osób zakażonych na świecie wynosi 150 mln, co stanowi prawie 2% populacji. W Polsce liczba zakażonych jeszcze do niedawna była określana na około 700 tysięcy, dziś liczbę osób zakażonych HCV w Polsce szacuje się na 1,9% populacji czyli ponad 730 tysięcy.

Jeśli w ciągu 6 miesięcy od zakażenia nie dojdzie do samoistnej eliminacji wirusa (u 20–30% chorych) i we krwi nadal się stwierdza HCV RNA, należy rozpoznać przewlekłe zapalenie wątroby. Wykładnikiem biochemicznym tego procesu jest u większości chorych stale lub okresowo zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej (ALT, AST). Na ogół typowo nie przekracza 100 UI/l, może być większa w zakażeniu genotypem 3 HCV, natomiast u 15–40% chorych jest prawidłowa. Utrzymująca się replikacja wirusa w wątrobie prowadzi do nasilonej reakcji zapalnej i uruchamia proces naprawczy, jakim jest włóknienie. Wieloletnie włóknienie wątroby w przebiegu WZW typu C prowadzi do marskości wątroby w ciągu średnio 30 lat, ale u 1/3 chorych w czasie krótszym niż 20 lat. Spośród wielu czynników, które przyspieszają proces włóknienia, za najważniejsze uznaje się: nadużywanie alkoholu, płeć męską i starszy wiek w chwili zakażenia. Nierzadko pierwszym objawem toczącego się od lat zakażenia HCV bywają już powikłania marskości wątroby, a co piąte rozpoznanie zakażenia HCV ustala się w zaawansowanym stadium choroby. Każde nowe zagadnienie dotyczące mechanizmów włóknienia i jego progresji będące przedmiotem badań ma wciąż **zatem sens**.

**Opracowania, u którego podstaw leżałyby założenia przyjęte przez Autora w polskim piśmiennictwie brak.** Rozwiewa to ewentualne wątpliwości, czy podejmowanie tej tematyki badań jest uzasadnione i pożądane. Bez wątplenia warto było podjąć tematykę związku komórek NK, odgrywających jak się okazuje wiodącą rolę w powstawaniu zmian zapalnych i martwiczych, ponieważ ma ono niebywale pogłębiony i praktyczny aspekt. Po lekturze wstępu i wynikających z niego konsekwencjach odnośnie treści rozprawy nie mam wątpliwości, że tak określone przez Autora zadanie badawcze jest zasadne i potrzebne.

Agnieszka Hałoń

Zakład Patomorfologii i Cytologii Onkologicznej

ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

Telefon: (71)7343961; Fax: (71)7343968

## II. Cel badawczy, przedmiot pracy i przyjęta metodologia

**Wybór tematu pracy doktorskiej** i określenie celu zadania badawczego budzi już we wstępie zainteresowanie i oczekiwania dotyczące efektu końcowego rozprawy.

Recenzowana praca jest kompleksowa i w dużej mierze przeglądowa, a jednocześnie synoptyczna, metodyczna i niezwykle uporządkowana merytorycznie, zważywszy na fakt, że jej przedmiotem jest temat dość szeroki, jakim jest zagadnienie mechanizmów immunologicznych zakażenia HCV. W sposób naturalny prowokuje to pytanie, czy Doktorant posiadał cechę badawczą odzwierciedlającą cenną umiejętność ważenia kwestii wyboru informacji najistotniejszych i syntezy w miejscach, w których jest ona pożądana, i nie sprawi, że narazi go to na zarzut powierzchowności z hasłowym i tylko migawkowym podejściem do tematu. Odniosłam jednak wrażenie, że **Autorowi udało się wykonać zadanie** w zakresie wspomnianych wyborów zagadnień wartościowych i mniej istotnych z punktu widzenia podjętej problematyki, a w konsekwencji **powiodła się selekcja materiału poglądowego i badawczego**, na podstawie której budował swoją wiedzę. Rozważania prowadzone są w sposób bogaty, a jednocześnie wyselekcjonowany i rozprawa nie jest nasycona „elementami nadmiarowymi”.

## III. Ocena systematyki pracy i zawartości poszczególnych rozdziałów

Przedstawiona mi do recenzji praca ma **typowy**, klasyczny dla tego typu opracowań układ i liczy 80 stron maszynopisu. Opracowanie podzielone jest na następujące rozdziały: *Spis treści (2 strony)*, *Wstęp (12 stron)*, *Założenia i cele pracy (1 strona)*, *Materiał i metody (24 strony)*, *Wyniki (15 stron)*, *Dyskusja (zaledwie 5 stron)*, *Wnioski (1 strona)*, *Piśmiennictwo (7 stron)* oraz syntetyczne *Streszczenie w języku polskim i angielskim (łącznie 4 strony)*. Bardzo cenne i praktyczne są dwa elementy publikacji: (1) zamieszczony już na początku pracy **Wykaz skrótów (1 strona)** - niebywale pomocny w naszpikowanym trudną, w tym anglojęzyczną nomenklaturą tekście oraz (2) zamieszczony również już na początku tekstu, bardzo przydatny w tak bogato ilustrowanych opracowaniach, a znakomicie ujęty w czytelne zestawienie **Spis tabel i rycin (4 strony)**.

**Wstęp** jest bardzo zwarty, skoncentrowany, stanowi wręcz ekstremalnie zwięzłą syntezę poglądów na temat epidemiologii przewlekłego WZW C, struktury i cyklu życiowego wirusa HCV, mechanizmów immunologicznych zakażenia HCV i leczenia przewlekłego WZW C. Oparty jest o dobrze dobrane piśmiennictwo, które uwzględnia zarówno pierwsze, już niemal historyczne, ale niezwykle interesujące publikacje, jak i najnowszą wiedzę w zakresie tematyki badawczej. Rozdział jest przejrzysty, zrozumiały i stanowi doskonały „background”, nawet – a może zwłaszcza – dla czytelników, którzy nie zajmują się na co dzień tą tematyką. Rozdział ten, choć nie szokuje nowościami, wskazuje na sporą i uporządkowaną wiedzę Doktoranta w zakresie obranej tematyki badawczej.

Na uwagę zasługują dwa podrozdziały wstępu: **1.1.3. Komórki NK (Morfologia i Mechanizm działania)** oraz **1.1.4. Patomechanizm włóknienia u chorych na pzw C**, które – choć są krótkie i dość lapidarne, to jednak bogate w najaktualniejsze treści, i z których wprost czerpać można podstawową wiedzę dotyczącą tych zagadnień – mają one dużą moc edukacyjną i dydaktyczną.

Jako **patomorfolog** specjalizujący się w diagnostyce mikroskopowej chorób wątroby – a Doktorant wszak też jest patologiem – odczuwam jednak pewien niedosyt, że nie poruszono we **Wstępie** nawet migawkowo i synoptycznie zagadnienia histopatologii i wykładników mikroskopowych przewlekłego zapalenia wątroby ani aspektów klasyfikacji i sposobów oceny poszczególnych parametrów morfologicznych procesu, a zwłaszcza włóknienia. Niezwykle doceniam z kolei fakt, że Autor z pełnym zrozumieniem i konsekwencją posługuje się w całym tekście prawidłowym sformułowaniem „zaawansowanie włóknienia”, a nie powszechnie nieadekwatnym, a używanym również powszechnie przez patologów, terminem „nasilenie włóknienia”.

**Cele pracy** są wyjątkowo proste i czytelne. Zostały jasno sformułowane i wynikają wprost z przygotowania merytorycznego i warsztatowego Autora. Pewien niedosyt budzić może jedynie brak (nawet krótkiego) w tym miejscu autorskiego, merytorycznego uzasadnienia podjęcia badań.

**Materiał i metody.** Badanie zostało bardzo dobrze zaplanowane, a dobrane przez Doktoranta metody i techniki badawcze (wyśmienicie, precyzyjnie, przejrzyste i wyczerpująco przedstawione i scharakteryzowane) pozwoliły na zrealizowanie założonego celu badań. Potężny (najobszerniejszy w całej pracy) rozdział został napisany wyczerpująco (momentami może nawet zbyt detalicznie) i stanowił bardzo dobrą podstawę do uzyskania wyników. Ma wręcz charakter instruktażowy i może stanowić swoisty model i algorytm wykonywania tego typu doświadczeń i badań. Znakomita, szczegółowa jest charakterystyka grupy badanej i grupy odniesienia z precyzyjnie zaprezentowanymi kryteriami włączenia i wyłączenia z badania w obu przypadkach. Część z danych dotycząca charakterystyki badanych grup zaprezentowana jest już w zasadzie w formie tabelarycznych wyników i analiz statystycznych, ale nie razi zamieszczenie go w tym miejscu, a nawet stanowi bardzo dobry fundament dla prezentacji pozostałych wyników.

Rozumiem, że całą część doświadczalną, zwłaszcza analizy obrazu mikroskopowego, Doktorant przeprowadził samodzielnie. Kwestia analizy statystycznej – czy sam przeprowadził również obliczenia statystyczne? W moim odbiorze, rozdział ten stanowi bardzo przemyślany, metodyczny, jeden z najlepszych elementów rozprawy.

**Wyniki.** Niezwykle bogaty w szczegółową statystyczną zawartość, wręcz pietystyczny rozdział został niestety skonstruowany i napisany bardzo lakonicznie i zdawkowo, a naszpikowany tabelami i rycinami. Obfitość uzyskanych z wieloetapowych badań i analiz wyników została – niestety! – zaprezentowana wyłącznie według żołnierskiego schematu: badany parametr lub zależność – tabela – rycina – jednozdaniowy wynik statystyczny. Prezentowane dane są bardzo surowe, bez kontekstu deskryptycznego, mają charakter wyrywkowych i fragmentarycznych (choć w rzeczywistości tak nie jest) i momentami sprawiają wrażenie tekstu wyłączonego „dla wtajemniczonych” i po kilku stronach mogą czytelnika najzwyczajniej zniechęcić. Choć założenie Autora – jak rozumiem – miało być zupełnie odwrotne: trudny i gęsty od treści rozdział miał być uproszczony, przejrzysty i przyjazny dla odbiorcy. Momentami jednak aż prosi się o ukłon w stronę czytelnika i łaskawsze potraktowanie go łagodnym opisem i dłuższą sentencją komentującą wynik – swoją drogą w większości uzyskanych rezultatów niezwykle wartościowy. Nie rozumiem dlaczego Autor nie dodał do tego schematycznego ujęcia wyników po prostu krótkich komentarzy i objaśnień.

Rzecz jasna plejada misternych, wieloparametrycznych – a jednak czytelnych i przystępnych – tabel i rycin znacznie ułatwia odbiór wyników i pozwala na zapoznanie się z nimi we względnie przystępnej formie. Całość rozdziału oczywiście stanowi dowód rzetelnej, żmudnej i pracowitej analizy wszystkich badanych parametrów i procesów. Obserwacje poczynione przez Doktoranta mają istotne implikacje praktyczne, a mam nadzieję, że już wkrótce również kliniczne.

**Dyskusja.** Autor zwięźle porównał i przedyskutował otrzymane wyniki z wynikami innych autorów posługując się biegłą wiedzą dostępną głównie – o ile nie wyłącznie – w anglojęzycznym piśmiennictwie. Wyczerpująco, z naukową dojrzałością, ale i krytycyzmem przeanalizował wszystkie uzyskane wyniki i zaprezentował swoje opinie i sugestie na tle wyników badań i obserwacji innych autorów. Rozdział napisany jest syntetycznie, Autor formułuje swoje uwagi i komentarze w sposób klarowny i wnikliwy, ale jednocześnie dość – żeby nie powiedzieć bardzo – powściągliwy i rozważny. Dyskretnie akcentuje własne poglądy i przemyślenia dotyczące wartości analizowanych parametrów. Podkreśla praktyczne implikacje wyników pracy poparte danymi z piśmiennictwa, co jest istotnym walorem recenzowanej rozprawy doktorskiej. Dyskusja jest rzecz by można chirurgicznie zwięzła i konkretna, zwłaszcza w świetle mnogości przeprowadzonych doświadczeń i otrzymanych wyników. Czytałam ją i analizowałam z dużym zainteresowaniem, nie była „przegadana”. Konkluzje Autora i finał doświadczeń ukazuje świadomość badacza, że przeprowadzone analizy mają zaledwie charakter wstępny i mogą stanowić podstawę do dalszych badań.

**Wnioski.** Pięć krótkich i esencjonalnych wniosków końcowych świadczy, że – zgodnie z zasadami rozprawy doktorskiej – Autor osiągnął założone cele. Wnioski może nie są szokująco odkrywczymi, ale spójne, proste i bardzo rzeczowe. Niosą potężny, choć skoncentrowany ładunek informacji wprost wynikającej z przeprowadzonych badań, ale zdecydowanie brakuje w nich uwzględnienia znaczenia praktycznego poczynionych obserwacji i uzyskanych wyników.

#### IV. Dokumentacja materiału badawczego i wykorzystanie piśmiennictwa

Pracę ilustrują 33 tabele i aż 36 znakomitych, konsekwentnych, jednolitych estetycznie i formalnie rycin, które bardzo obrazowo prezentują analizowane parametry i treści i zdecydowanie wzbogacają tekst. Na szczególną uwagę zasługują rewelacyjne fotografie z części komputerowych analiz obrazu mikroskopowego przy użyciu oprogramowania analitycznego QuantCenter (ryciny nr 7 do 19). Kilka kolorowych rycin prezentujących biopaty wątroby z zaznaczonymi polami zainteresowania AOI jest – a wielka szkoda! – zupełnie nieczytelnych z powodu zbyt małych czcionek (ryciny nr 4, 5 i 6).

**Cytowane piśmiennictwo jest oszczędne, ale esencjonalne i satysfakcjonujące:** bardzo dobrze dobrane, właściwie związane z tematyką pracy, w znakomitej większości anglojęzyczne i odpowiednio wykorzystane w konstrukcje wstępu i dyskusji. Zwraca uwagę fakt, że na 62 cytowane pozycje wszystkie poza jedną publikacją (i to dotyczącą statystyki matematycznej w medycynie) pochodzą z XXI wieku (od roku 2000). 24 pozycje (38.7%) to publikacje pochodzące z lat 2000-2010, 26 pozycji (42%) to publikacje z lat 2011-2015 i aż 11 pozycji (17.7%) to publikacje najnowsze, pochodzące z 2016 i 2017 roku! Jako duży pozytywny uznaję również fakt, że Autor nie ma tendencji (i słusznie) do cytowania wszystkiego, co zostało odnośnie danej kwestii napisane. Potrafi zatem selekcjonować materiał badawczy i polemiczny stosownie do jego wagi i znaczenia.

#### V. Styl wypowiedzi, redakcja pracy i przyjęta terminologia

Praca napisana jest językiem poprawnym, z użyciem prawidłowej stylistyki i terminologii, momentami jednak (zwłaszcza we *Wstępie*) ujawnia się maniera popularnonaukowa i niespecjalistyczna. Czynienie zadość językowej poprawności idzie jednak w parze z dobrym standardem sztuki argumentacji i polemiki. Pewny styl wypowiedzi wskazuje na to, że Autor jest przekonany do swoich poglądów, że są one przemyślane oraz że jest ich w stanie sprawnie bronić.

Pod względem edycyjnym i formalnym praca przygotowana jest przyzwoicie: starannie i rzetelnie, choć nie jest publikacją pedantyczną i perfekcyjną....

**Z obowiązku recenzenta** wskazać zmuszona jestem na nieliczne błędy merytoryczne, nomenklaturowe, interpunkcyjne i stylistyczne oraz edytorskie, które nie wpływają na wysoką merytoryczną ocenę i nie umniejszają istotnych osiągnięć pracy.

##### W szczególności należy uściślić następujące kwestie:

- 1) w całym tekście przewijają się potężne niedociągnięcia interpunkcyjne, zwłaszcza zupełnie chaotyczny sposób stawiania przecinków: Autor nagminnie stawia przecinki tam, gdzie nie powinno ich być np. przez łącznikiem **oraz** m. in.: *Wstęp* podrozdział 1.1.1 (strona 13, wers 2) czy *Wstęp* podrozdział 1.1.4 (strona 23, wers 4), natomiast nie stosuje ich tam, gdzie absolutnie powinny się znaleźć, np. przed spójnikiem **iz/że** m.in. *Wstęp* podrozdział 1.1.1 (strona 12, wers 26) czy *Wstęp* podrozdział 1.1.2 (strona 14, wers 8), *Dyskusja* rozdział 4 (strona 67, wers 4);
- 2) w całości pracy, a dominująco w *Dyskusji*, przewija się określenie „ilość komórek” (m. in. rozdział 4, strona 64 i 67) – to banalny błąd, ale powinno być „liczba komórek”;
- 3) zwracają uwagę wcale nie incydentalne, ale raczej powtarzalne błędy gramatyczne i stylistyczne pod postacią stosowania nieadekwatnych co do szyku zdania końcówek, np. (1) *Wstęp* podrozdział 1.1.1 (strona 12, wers 15): jest „Źródłem zakażenia jest krew osoby zarażonej **przeniesionej** do krwiobiegu”, powinno być „Źródłem zakażenia jest krew osoby zarażonej **przeniesiona** do krwiobiegu”; (2) *Wstęp* podrozdział 1.1.1 (strona 13, wers 2): jest „Zakażenie przechodzi w stan przewlekły, co związane jest z poważnymi konsekwencjami – **narastającemu włóknieniu prowadzącym** do marskości”, powinno być „Zakażenie przechodzi w stan przewlekły, co związane jest z poważnymi konsekwencjami – **narastającym włóknieniem** prowadzącym do marskości”; (3) *Wstęp* podrozdział 1.1.2 (strona 15, wers 24): jest „Na poziomie nanostruktur **koniecznych** do uwalniania wirionu są mikrotubule cytoplazmatyczne”, powinno być „Na poziomie nanostruktur **koniecznymi** do uwalniania wirionu są mikrotubule cytoplazmatyczne”;

- 4) w całym tekście niestety przewija się obecność małych liter na początku zdań, m.in. **Wstęp** podrozdział 1.1.1 (strona 12, wers 26), **Wstęp** podrozdział 1.1.2 (strona 13, wers 13 i 16), **Dyskusja** rozdział 4 (strona 67, wers 20) oraz braku kropek na końcu zdania, m.in. **Wstęp** podrozdział 1.1.2 (strona 14, wers 29), **Wstęp** podrozdział 1.1.2.3 (strona 18, wers 10) - proszę wybaczyć za określenie, ale zakrawa to na edycyjne niechlujstwo...

## VI. Ocena zawartości merytorycznej pracy – podsumowanie

1. Po lekturze **Dysertacji jednoznacznie stwierdzam**, że uzyskane w rozprawie wyniki są spójne i ważne dla podjętej problematyki badawczej. **Doktorant udowodnił, że potrafi samodzielnie sformułować i rozwiązać problem naukowy**, dobrze dobrać i opanować techniki pracy, które posłużyły do uzyskania wyników na dobrym poziomie, a także przeprowadzić rzeczową dyskusję swoich wyników z wynikami innych grup badawczych. Udowodniła, że **dużo wie i sprawnie porusza się w zagadnieniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C i zjawiska włóknienia wątroby**, a wiedzę tę wykorzystał pisząc rzetelną, dobrze udokumentowaną pracę doktorską.
2. Stwierdzam, że **praca pod względem merytorycznym, metodologicznym i warsztatowym zasługuje na pozytywną ocenę**. Jest to opracowanie rzetelne i oddające dobrze problemy złożonego i trudnego zagadnienia diagnostyki i charakterystyki włóknienia wątroby. Odbieram ją jako solidną, staranną i wyważoną. Praca stanowi cenne obserwacje dojrzałego badacza, rzucające nawet nie nowe, ale w ogóle jakiegokolwiek światło na zagadnienie bardzo słabo dotychczas wyrażone i prezentowane nie tylko w polskim piśmiennictwie.

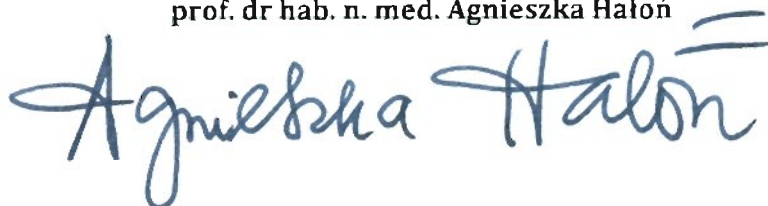
## VII. WNIOSEK KOŃCOWY

Po wnikliwej lekturze dysertacji Pana lek. KRZYSZTOFA TOMASZKA oceniam ją **pozytywnie**. Jest to syntetyczne opracowanie materiału badawczego przy użyciu nowoczesnych metod posiadające **ponadto niekwestionowany wymiar praktyczny**, co w przypadku pracy naukowej jest zaletą bezsprzeczną.

Zdaniem recenzenta, oceniana **rozprawa doktorska** pt. „Związek komórek NK z zaawansowaniem włóknienia u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C” spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 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.).

Dlatego zwracam się z pełnym przekonaniem do Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze SUM w Katowicach o dopuszczenie Pana lek. Krzysztofa Tomaszka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku  
prof. dr hab. n. med. Agnieszka Hałoń



Wrocław, 25 stycznia 2018 r.