

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Pana mgr. Tomasza Piątka zatytułowanej

„Afereza albuminowa jako nowa metoda leczenia wątrobowozastępczego”

Zarówno ostra jak i zaostrzenie przewlekłej niewydolności wątroby są stanami obciążonymi wysoką śmiertelnością z powodu braku skutecznego leczenia wątrobowozastępczego, a jedynym efektywnym leczeniem jest przeszczep wątroby, którego dostępność jest ograniczona z uwagi na brak odpowiedniej liczby dawców wątroby. W swojej rozprawie doktorskiej doktorant przeprowadził badania przedkliniczne nad albuminową aferezą z użyciem nowego filtra ALEX, która potencjalnie mogła być zastosowana w leczeniu wątrobowozastępczym. Dlatego wybór tematyki podjętej przez doktoranta uważam za bardzo ciekawy, celowy i aktualny.

Rozprawa doktorska ma klasyczny, przejrzysty układ i liczy łącznie 54 stron. Została ona logicznie podzielona na 6 głównych części: I. Streszczenie, II. Wprowadzenie, III. Przegląd piśmiennictwa, IV. Badania własne, V. Piśmiennictwo oraz VI. Aneks. Rozprawa zawiera 2 tabele i 19 rycin.

Streszczenie zarówno w języku polskim jak i angielskim podsumowuje całą rozprawę doktorską.

We wprowadzeniu doktorant opisuje epidemiologię chorób wątroby prowadzących do ostrej i przewlekłej niewydolności tego narządu, których objawy i leczenie przedstawione są w dalszej części wprowadzenia. Wprowadzenie jest napisane w sposób zwięzły, przejrzysty i nie mam do niego uwag.

W następnej części doktorant dokonuje podsumowania dotychczasowej wiedzy na temat leczenia wątrobowozastępczego na podstawie dostępnego piśmiennictwa opisując m.in. założenia, wskazania i cele oraz obecny stan leczenia wątrobowozastępczego. Część ta przedstawia również 6 metod oczyszczania krwi w mechanizmie dializy i/lub filtracji: plazmaferzę, hemodializę, hemofiltrację, hemodiafiltrację, frakcjonowanie osocza i dializę wątrobową. W przeglądzie piśmiennictwa omówione jest krótko zastosowanie urządzeń wykorzystujących komórki wątrobowe tzw. sztucznej wątroby (bioartificial liver - BAL) w leczeniu wątrobowozastępczym. Poza przykładem ELAD® opisanym przez doktoranta dostępne są jeszcze HepatAssist®, AMC-BAL czy Modular Extracorporeal Liver Support System (MELS), o czym należałoby wspomnieć w przeglądzie piśmiennictwa. Jednocześnie na postawione przez siebie pytanie czy w przypadku leczenia wątrobowozastępczego kierunkiem rozwoju powinna być sztuczna wątroba czy detoksykacja doktorant ma wątpliwości czy „sztuczne wątroby” będą miały szersze zastosowanie w przyszłości. Zgadzam się z doktorantem, że obecnie koszty leczenia tego typu urządzeniami są bardzo wysokie, jednak obserwując bardzo szybki rozwój technik bioinżynierii tkanowej z zastosowaniem tzw. *decellularized whole-organ scaffolds* oraz technik *3D bioprinting* byłbym bardziej optymistycznie nastawiony do tego kierunku rozwoju w leczeniu wątrobowozastępczym. W opisie obecnego stanu leczenia wątrobowozastępczego doktorant

stwierdza, że dostępne wyniki leczenia wątrobowozastępczego u chorych z zaostrzeniem przewlekłej niewydolności wątroby potwierdziły skuteczności takiego leczenia w odniesieniu do wskaźników śmiertelności (str. 15). Jednakże opublikowana niedawno metaanaliza wyników leczenia wątrobowozastępczego w zaostrzeniu przewlekłej niewydolności wątroby obejmująca 1682 pacjentów wchodzących w skład 7 randomizowanych kontrolowanych badań oraz 3 kontrolowanych badań kohortowych wykazało redukcję ryzyka wczesnej (w okresie 1 i 3 miesięcy) śmiertelności o prawie 30% (Shen i wsp, Medicine 2015).

Część czwarta przedstawia badania własne doktoranta i jest podzielona na pięć składowych. Rozpoczyna ją uzasadnienie stosowania albuminowej aferezy jako jednej z metod leczenia wątrobowozastępczego. Następnie opisane są krótko założenia konstrukcji filtra ALEX, którego prototypy badano w niniejszej rozprawie doktorskiej po czym przedstawiona jest hipoteza jak również cel główny i 4 cele szczegółowe rozprawy.

Przedstawiając hipotezę i cele rozprawy doktorant jako pierwszy z celów szczegółowych podaje zaprojektowanie hemodiafiltra ALEX i jak pisze, filtr ten (SelectCurie L19) został zaprojektowany we współpracy z firmą Membrana GmbH. Czy filtr ALEX był zaprojektowany wyłącznie do przeprowadzenia niniejszych badań przedklinicznych?

W czwartym podrozdziale doktorant zajmuje się metodyką badań własnych przedstawiając na wstępie właściwości filtra ALEX, po czym szczegółowo opisuje przeprowadzone badania z zastosowaniem filtra ALEX dotyczące współczynników przesiewowych w czasie hemofiltracji oraz klirensu związków rozpuszczalnych w wodzie. Następnie przedstawione są szczegółowo badania *ex vivo* z użyciem technik nerkozastępczych oceniające stabilność i wydajność filtra ALEX w warunkach ultrafiltracji, diafiltracji, diafiltracji albuminowej oraz diafiltracji online. Wydajność nowego filtra oceniano na podstawie analizy szybkości i stopnia eliminacji 6 markerów: kreatyniny, chlorku amonu, albuminy, białka całkowitego, L-tryptofanu oraz kwasu cholowego. Doktorant podaje również krótko metody statystyczne jakie stosował do analizy otrzymanych danych. Część opisująca metodykę badań jest napisana w sposób przejrzysty i nie mam do niej uwag. Sugerowałbym jedynie podawanie źródeł rycin, jeżeli nie są one przygotowane przez autora (Ryciny 1-5).

W kolejnym podrozdziale przedstawione są otrzymane wyniki przeprowadzonych powyżej badań. Wyniki zostały przedstawione przez doktoranta w sposób bardzo jasny i zobrazowane poprzez 12 rycin. Proponowałbym pod każdą z rycin podawać jej opis, tak jak w przypadku rycin 1-7. Wyniki dotyczące klirensów związków rozpuszczalnych w wodzie jak i wydajności i stabilności filtra ALEX podczas ultrafiltracji zostały przedstawione w dwóch tabelach (tabela 1 i tabela 2). Otrzymane wyniki badań porównujące skuteczność ultrafiltracji, wolnoprzepływowej diafiltracji, wolnoprzepływowej albuminowej diafiltracji oraz wysokoprzepływowej hemodiafiltracji *on-line* wykazały, że ostatnia z wymienionych technik była najskuteczniejsza w usuwaniu testowanych markerów. Wyniki uzyskane w przeprowadzonych badaniach pozwoliły doktorantowi odpowiedzieć na założenia przedstawione w celach pracy.

Część tą zamyka dyskusja przeprowadzana przez doktoranta, który analizuje otrzymane wyniki w odniesieniu do dostępnego piśmiennictwa, a następnie przedstawia cztery wnioski wypływające z przeprowadzonych badań. Doktorant używa w dyskusji sformułowania „koncepcja ALEX” (str. 43), co jest raczej skrótem myślowym, ponieważ dokładniejszym sformułowaniem powinno być „koncepcja hemodiafiltracji z użyciem filtra ALEX”. W dyskusji doktorant kilkakrotnie podkreśla niskie koszty hemodiafiltracji online z użyciem filtra ALEX. Jakie są w takim razie przewidywane koszty leczenia tą metodą ostrej niewydolności wątroby? Na zakończenie doktorant przedstawia 4 wnioski z przeprowadzonych badań, które odpowiadają na założenia opisane w celach szczegółowych rozprawy doktorskiej. We wniosku trzecim sugerowane jest, że wysokoprzepływowa hemodiafiltracja online z filtrem ALEX eliminuje związki krwiopochodne na poziomie wyższym niż inne stosowane obecnie urządzenia detoksykacyjne. Sądzę, że doktorantowi chodziło o porównanie z badanymi przez niego trzema innymi technikami (UF, DF, alb-DF), ponieważ jego badania nie porównywały innych urządzeń detoksykacyjnych.

Piśmiennictwo zawiera 75 pozycji, a w aneksie zawarty jest opis 19 rycin.

Podsumowanie

Rozprawa doktorska magistra Tomasza Piątka zatytułowana „Afereza albuminowa jako nowa metoda leczenia wątrobowozastępczego” jest napisana w sposób przejrzysty, jest nowatorska i otwiera możliwości do klinicznego zastosowanie aferezy albuminowej w leczeniu wspomagającym niewydolności wątroby. Wykazuje ona ogólną wiedzę teoretyczną doktoranta oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia przez niego pracy naukowej. Tym samym spełnia ona wszystkie wymogi ustawowo prawidłowo przeprowadzonej pracy doktorskiej.

Mając na uwadze wartość merytoryczną i praktyczną rozprawy doktorskiej magistra Tomasza Piątka zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Dr. hab. n. med. Wojciech Polak