

OCENA ŚRÓDOKRESOWA
– ZA OKRES OD 01.10.2023 DO 30.09.2025
MID-TERM ASSESSMENT FOR PERIOD 01.10.2023 – 30.09.2025

MICHAŁ KOŚNY

.....

Tytuł rozprawy doktorskiej
Original title of doctoral dissertation

Mikrobiota jelitowa u pacjentów chorych na czerwienicę prawdziwą.
Gut microbiota in polycythemia vera patients.

**Komisja Ewaluacyjna ds. Oceny Śródokresowej Doktoranta Międzynarodowej Szkoły
Doktorskiej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (UM) w dyscyplinie: nauki medyczne w
składzie:**

Evaluation Commission for Mid-term Assessment the PhD student at UM International
Doctoral School in the discipline: medical sciences consists of:

No.	Tytuł / stopień naukowy, imię, nazwisko Scientific title / degree, name, surname	Rola Role
1.	dr hab. n. med. Tomasz Boczek	Przewodniczący Komisji Head of the Committee
	Uniwersytet Medyczny w Łodzi Medical University of Lodz	
2.	dr hab. n. med. Michał Karbownik	Członek Komisji z UM Member from the MUL
	Uniwersytet Medyczny w Łodzi Medical University of Lodz	
3.	prof. dr hab. Iwona Hus	Członek Komisji spoza UM Member from outside the MUL
	Państwowy Instytut Medyczny MSWiA w Warszawie	
4.	mgr Katarzyna Płoszka	Obserwator – doktorant Observer – Doctoral student
	Uniwersytet Medyczny w Łodzi Medical University of Lodz	

Ocena końcowa doktoranta MICHAŁA KOŚNEGO

Final assessment of PhD student

POZYTYWNA

POSITIVE

Uzasadnienie końcowej oceny Komisji

Justification of Commission's final assessment

Na podstawie przedłożonej do oceny dokumentacji dotyczącej działalności kształcenia w Międzynarodowej Szkole Doktorskiej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi komisja pozytywnie ocenia doktoranta. Tematem rozprawy doktorskiej lek. Michała Kosnego jest mikrobiota jelitowa u chorych na czerwienicę prawdziwą (PV). Czerwieńca prawdziwa jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem mieloproliferacyjnym (MPN) Ph⁺ ujemnym. W leczeniu chorych na PV przez wiele lat stosowany był jedynie hydroksykarbamid (HU) – lek o działaniu cytoredukcyjnym, obecnie stosowane są coraz częściej leki o innym niż chemioterapia mechanizmie działania, np. interferon alfa (IFN alfa) czy inhibitor kinazy JAK-2 (ruxsolutynib), które oprócz cytoredukcji działają również przeciwzapalnie. Dane z ostatnich lat sugerują istotną rolę przewlekłego procesu zapalnego w rozwoju i progresji MPN oraz potencjalny wpływ dysbiozy w mikrobiocie jelitowej na stymulację procesów zapalnych i nowotworowych. Celem rozprawy doktorskiej było porównanie składu mikrobioty u chorych z noworozpoznaną nieleczoną PV, u chorych leczonych z powodu PV (HU, IFN alfa, ruxsolutynib) oraz osób zdrowych. Danych na temat zmian w składzie mikrobioty u chorych na MPN jest bardzo niewiele. Z powyższych względów wyniki uzyskane przez doktoranta mogłyby przynieść odpowiedź na ważne pytanie czy modulacja mikrobioty mogłaby stanowić dodatkową metodę kontroli choroby. Plan badań zakłada udział 90 chorych na PV, w tym 30 nieleczonych, i po 20 leczonych odpowiednio HU, IFN i ruxsolutynibem oraz 30 zdrowych osób w grupie kontrolnej. Materiał badany stanowią próbki kału (analiza składu mikrobioty) oraz krwi (określenie częstości alleli JAK2617F, NGS). Zgodnie z harmonogramem badania rozpoczęły się w roku akademickim 2023/2025, a złożenie pracy doktorskiej planowane jest do 30.09.2027.

Pierwotnie doktorant planował analizę składu metodą shotgun sequencing NGS w technologii Illumina. Dokonał jednak zmiany w protokole badania polegającej na zastosowaniu technologii Oxford Nanopore Sequencing (ONT). Uzasadnieniem tej zmiany jest możliwość uzyskania wysokiej jakości danych przy znacznie niższych kosztach i uproszczonym procesie analizy bioinformatycznej, co czyni metodę ONT rozwiązaniem bardziej kosztowo-efektywnym i lepiej dopasowanym do celów badania. Ponadto zmienione zostało jednokrotne pobranie próbki krwi do oceny JAK2 VAF na oznaczenie w dwóch punktach czasowych, aby lepiej ocenić zależności między mikrobiotą jelitową a obciążeniem klonalnym mutacji JAK2. Z powodu powyższych zmian nie rozpoczęła się jeszcze rekrutacja do badania. Komisja uważa jednak, że zmiany w protokole są o tyle ważne i korzystne dla planowanych badań, że usprawiedliwiają opóźnienie rozpoczęcia rekrutacji. Ponadto Doktorant wyjaśnia, że lista potencjalnych pacjentów jest przygotowana oraz gotowe są również zestawy do pobierania próbek kału, aby jak najszybciej rozpocząć prowadzenie analiz. Komisja uważa, że w takim przypadku zaplanowany wstępnie termin złożenia dysertacji w IPB jest nadal realny, zwłaszcza, że wniosek do komisji bioetycznej został złożony i zaaprobowany w drugim roku kształcenia, wniosek o preludium został złożony w drugim roku kształcenia zgodnie z planem, ustalono warunki współpracy z certyfikowanymi laboratoriami wykonującymi badania molekularne.

Doktorant zrealizował w pełni punkty w planie badawczym związane z samokształceniem i działalnością edukacyjną. Publikacja pracy poglądowej jest planowana do końca roku 2025.

Komisja stwierdza, że hipoteza i problem badawczy postawione przez Doktoranta są niezmiernie interesujące w świetle aktualnych danych dotyczących potencjalnego powiązania między dysbiozą mikrobioty stanem zapalnym a nowotworem. Rozpoczęcie rekrutacji pacjentów do badania jest opóźnione, ale zmiany w metodyce stwarzają szansę na uzyskanie bardziej wartościowych wyników. Ponadto Doktorant zrealizował pozostałe punkty w planie badawczym.

On the basis of the documentation submitted for evaluation regarding the activity of education at the International Doctoral School of the Medical University of Lodz, the committee assess the doctoral student positively. The subject of Dr. Michał Kosny's doctoral dissertation is the gut microbiota in patients with polycythemia vera (PV). Polycythemia vera is the most commonly diagnosed Ph⁻-negative myeloproliferative neoplasm (MPN). For many years, the only drug used in the treatment of PV was hydroxycarbamide (HU), a cytoreductive drug. Currently, drugs with mechanisms of action other than chemotherapy are increasingly being used, such as interferon alpha (IFN alpha) and the JAK-2 kinase inhibitor (ruxolitinib), which, in addition to cytoreduction, also have anti-inflammatory effects. Recent data suggest a significant role of chronic inflammation in the development and progression of MPN, as well as the potential influence of dysbiosis in the gut microbiota on the stimulation of inflammatory and neoplastic processes. The aim of the dissertation was to compare the composition of the microbiota in patients with newly diagnosed, untreated PV, in patients treated for PV (HU, IFN alpha, ruxolitinib), and in healthy individuals. Data on changes in the microbiota composition in patients with MPN are scarce. For these reasons, the results obtained by the doctoral student could answer the important question of whether microbiota modulation could be an additional method of disease control. The study plan involves 90 patients with PV, including 30 untreated patients and 20 each treated with HU, IFN, and ruxolitinib, respectively, and 30 healthy controls. The study material consists of stool samples (analysis of microbiota composition) and blood samples (determination of JAK2617F allele burden, NGS). According to the schedule, the study began in the 2023/2025 academic year, and the doctoral thesis is scheduled for submission by September 30, 2027.

The Ph student initially planned to analyze the composition with shotgun sequencing (NGS) using Illumina technology. However, he modified the study protocol to utilize Oxford Nanopore Sequencing (ONT) technology. The rationale for this change is the ability to obtain high-quality data at significantly lower costs and a simplified bioinformatics analysis process, making the ONT method a more cost-effective solution and better suited to the study's objectives. Furthermore, the single blood sample collection for JAK2 VAF assessment has been changed to a dual-timepoint assay to better assess the relationship between the gut microbiota and the clonal burden of JAK2 mutations. Due to these changes, recruitment for the study has not yet begun. However, the Committee believes the protocol changes are important and beneficial to the planned research, justifying the delay in recruitment. What is more, the PhD student explains that a list of potential patients is prepared, along with stool sample collection kits, to begin analysis as soon as possible. The Committee believes that in this case, the initially planned deadline for submitting the dissertation is still realistic, especially since the application to the bioethics committee was submitted and approved in the second year of training, the application for a Preludium grant was submitted in the second year of training as planned, and the terms of collaboration with certified laboratories performing molecular testing were established. Dr Michał Kośny has fully completed the research plan's objectives related to self-study and educational activities. Publication of the review paper is planned for the end of 2025.

In summary, the committee concludes that the hypothesis and research problem posed by dr Michał Kośny are extremely interesting in light of current data regarding the potential link between microbiota dysbiosis, inflammation, and carcinogenesis. The start of patient recruitment for the

study has been delayed, but changes in the methodology create the opportunity to obtain more valuable results. Furthermore, he has completed the remaining objectives of the research plan.

Opinia dotycząca jakości opieki naukowej i wsparcia w prowadzeniu działalności naukowej

Opinion concerning scientific guidance and support in conducting scientific activities

Promotor Supervisor prof. dr hab. n. med. Joanna Góra-Tybor
BARDZO DOBRA VERY GOOD

Ocena prezentacji osiągnięć doktoranta i dyskusja naukowa

Assessment of Presentation of Achievements and scientific discussion

MICHAŁ KOŚNY Prezentacja osiągnięć i dyskusja naukowa Presentation of Achievements and scientific discussion	Ocena Assesment
Prezentacja osiągnięć doktoranta PhD student's Presentation of Achievements	BARDZO DOBRA VERY GOOD
Dyskusja naukowa Scientific discussion	BARDZO DOBRA VERY GOOD