

Warszawa 21. 07. 2022

Recenzja rozprawy doktorskiej „Ocena zawartości białka p27^{Kip1} w komórkach przewlekłej białaczki limfocytowej oraz jej związek z przebiegiem choroby” lekarza Marka Dudzińskiego

Przewlekła białaczka limfocytowa jest nowotworem limfoproliferacyjnym o powolnym przebiegu. Przebieg kliniczny może być różny, szacuje się, że około 1/3 chorych nie będzie wymagała leczenia, w 1/3 przypadków dochodzi do powolnej progresji i konieczności rozpoczęcia leczenia, u 1/3 postęp choroby jest szybki, co zmusza do szybkiego rozpoczęcia terapii. Jest to najczęściej rozpoznawany rodzaj białaczki. Doktorant w obszernym wstępie przedstawia wiedzę o etiopatogenezie i epidemiologii choroby, przebiegu klinicznym, metodach diagnostycznych, czynnikach rokowniczych, procesach biologicznych zachodzących w komórkach nowotworowych oraz mikrośrodowiska. Szeroko omawia wiedzę o inhibitorze kinaz cyklozależnych, białku p27^{Kip1}.

Dotychczas nie wyjaśniono ostatecznie, które procesy prowadzą do wydłużenia przeżycia komórek białaczkowych. Celem pracy lekarza Marka Dudzińskiego było zbadanie czy zawartość białka p27^{Kip1} w komórkach białaczkowych ma znaczenie rokownicze i jaki ma wpływ na przebieg kliniczny PBL; czy zawartość tego białka w komórkach białaczkowych jest związana z aktywacją i procesem proliferacyjnym komórek oraz czy ma związek z wczesną apoptozą *ex vivo* komórek białaczkowych. Autor uwzględnił parametry biochemiczne i hematologiczne o uznanym znaczeniu dla przebiegu pbl.

Na przeprowadzenie badania doktorant uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Rzeszowie. Do oceny wyników użył odpowiednich metod statystycznych.

Badaniem objęto 36 chorych, K-39%, M-61%. Mediana wieku wyniosła 68,5 roku (zakres 34-79 lat). Wyniki badań przedstawił w sposób przejrzysty w 18 tabelach i na 22 rycinach. Doktorant wykazał, że wewnątrzkomórkowa zawartość białka p27^{Kip1} jest istotnie wyższa u chorych z progresją PBL, wiąże się ze zwiększeniem stopnia zaawansowania niezależnie od wystąpienia wskazań do rozpoczęcia leczenia lub przy ich braku. Przeżycie wolne od progresji było krótsze u chorych z wysoką zawartością białka p27^{Kip1}. Częstość występowania wczesnoapoptotycznych komórek białaczkowych nie wiązała się z progresją choroby ani z czasem przeżycia wolnego od progresji.

Praca liczy 102 strony, ma typowy układ dla tego rodzaju rozprawy. Literatura liczy 241 pozycji, z uwzględnieniem pozycji z ostatnich lat, autor cytuje dość liczne prace autorów polskich. Praca napisana jest bardzo poprawnym językiem polskim.

Na podstawie przeprowadzonych badań lekarz Marek Dudziński wyciągnął następujące wnioski: 1). Nie wykazano związku między zawartością białka p27^{Kip1} w komórkach białaczkowych a badanymi parametrami laboratoryjnymi związanymi z zaawansowaniem choroby i z jej rokowaniem. Stwierdzono natomiast, że ma niekorzystny wpływ na przebieg PBL we wczesnych i pośrednich stadiach zaawansowania klinicznego, co wiązało się ze skróceniem czasu przeżycia wolnego od progresji oraz czasu do rozpoczęcia leczenia.

VLOI.
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
prof. dr hab. Agnieszka Halon

2). Nie wykazano związku pomiędzy wczesną apoptozą komórek białaczkowych a wewnątrzkomórkowa zawartością badanego białka, ani z badanymi parametrami laboratoryjnymi. Nie wykazano jego wpływu na czas przeżycia wolnego od progresji.

3). Wysoka aktywność LDH oraz ekspresja ZAP-70 w limfocytach białaczkowych związane są ze skróceniem czasu wolnego od progresji. Ekspresja markerów aktywacji i proliferacji limfocytów: CD69 i CD71 na komórkach białaczkowych nie miała wpływu na przebieg choroby.

Doktorant na podstawie przeprowadzonych badań osiągnął odpowiedź na stawiane pytania, osiągnął cele pracy. Na podkreślenie zasługuje opanowanie warsztatu badawczego oraz wybitna znajomość tematu. Praca stanowi przyczynek do poszerzenia wiedzy o wpływie białka p27^{Kip1} na przebieg kliniczny PBL. Jest to jeszcze jeden czynnik, który może przyczynić się do wyodrębnienia grupy chorych z wysokim ryzykiem progresji, co ma znaczenie kliniczne.

Uwag merytorycznych nie mam. Uwaga redakcyjna dotyczy tabeli 2, w której w ostatnim wierszu powinno być: wysoka ekspresja CD71 a nie CD69.

Całość pracy oceniam wysoko. Zwracam się do Wysokiej Rady Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lekarza Marka Dąbrowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Rozprawa doktorska 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.)

Prof. dr.hab. n. med.

Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek

