



Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Katarzyny Wicherskiej-Pawłowskiej pt.

„Ekspresja NLRs (NOD-like receptors), RLRs (RIG-I-like receptors) i TLRs (Toll-like receptors) w chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego”

Choroby rozrostowe układu krwiotwórczego to wysoce heterogenna grupa schorzeń o bardzo zróżnicowanym rokowaniu i przebiegu klinicznym sięgającym od przypadków indolentnych, nie wymagających interwencji terapeutycznej, do przypadków agresywnych wymagających natychmiastowego wdrożenia leczenia. Wśród tych chorób wyróżniamy nowotwory wywodzące się z linii mieloidalnej oraz limfoidalnej, których wspólną cechą jest niejednokrotnie występowanie w ich przebiegu powikłań infekcyjnych potęgowanych stosowaniem intensywnej chemioterapii czy leczenia celowanego. W związku z powyższym istotne znaczenie ma dokładne poznanie roli układu immunologicznego w występowaniu tych powikłań, które istotnie wpływają na przeżycie pacjentów.

W przedstawionej rozprawie Autorka analizuje znaczenie ekspresji wybranych elementów wrodzonego układu immunologicznego na przebieg kliniczny, występowanie powikłań leczenia oraz rokowanie pacjentów z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego. Wybrany temat pracy w mojej opinii jest w pełni aktualny i uzasadniony. W skład rozprawy doktorskiej włączono trzy artykuły pełnotekstowe opublikowane w recenzowanych czasopismach z listy Filadelfijskiej. Sumaryczny Impact Factor prezentowanych prac wynosi 14,05. We wszystkich pracach Autorka jest pierwszym autorem, ponadto w pracy pogłądowej jest również autorem korespondencyjnym.

Pierwszą publikacją stanowi obszerna praca pogłądowa opublikowana w *International Journal of Medical Sciences* podsumowująca aktualną wiedzę na temat receptorów NOD-podobnych, RIG-I-podobnych oraz Toll-podobnych. W artykule dość szczegółowo przedstawiono budowę, funkcję oraz mechanizmy działania powyższych grup receptorów oraz co należy podkreślić omówiono nowe cząsteczki mogące stanowić potencjalne leki w terapii chorób układu krwiotwórczego.

W drugiej pracy opublikowanej w *Central European Journal of Immunology* Autorka z wykorzystaniem metody ilościowej łańcuchowej reakcji polimerazy (*real-time PCR*) analizowała ekspresję receptorów *TLR2*, *TLR4* i *TLR9* w grupie 60 chorych; w tym z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytozy (20 osób), zróżnicowanej pod względem histologicznym i klinicznym kohorty chłoniaków niezziarnicznych (20 osób) oraz chłoniakiem Hodgkina (20 osób) poddanych procedurze autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT). Ekspresję ww. receptorów analizowano w trzech punktach

czasowych: przed rozpoczęciem chemioterapii, przed ASCT oraz po regeneracji układu krwiotwórczego. W pracy Autorka wraz z zespołem zaobserwowała istotnie wyższą ekspresję na poziomie mRNA genu *TLR4* przed procedurą ASCT, natomiast poziom mRNA *TLR9* był wyższy po ASCT. Analiza statystyczna wykazała ponadto, związek niskiej ekspresji *TLR4* i *TLR9* przed ASCT z podwyższonym ryzykiem wystąpienia powikłań infekcyjnych. Odnotowano również dodatnią korelację pomiędzy wysoką ekspresją *TLR9* a szybkością regeneracji poziomu neutrofilii.

Trzecia praca wchodząca w skład rozprawy doktorskiej została opublikowana w *International Journal of Medical Sciences*. W artykule przedstawiono wyniki oznaczeń 15 wybranych polimorfizmów pojedynczych nukleotydów w genach receptorów NLR, RLR i TLR w grupie 90 chorych z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej. Również i w tej pracy metodę badawczą stanowił real-time PCR. Analiza występowania poszczególnych polimorfizmów w korelacji z przebiegiem klinicznym analizowanych przypadków pozwoliła na identyfikację szeregu istotnych zależności. Występowanie polimorfizmów pojedynczych nukleotydów w genach *TLR4* rs4986791, *TLR9* rs5743836 i *NOD2* rs2066847 związane było z wysokim poziomem reaktywnego białka C w momencie rozpoznania, natomiast występowanie *RLR-1* rs10738889 związane było z podwyższoną aktywnością dehydrogenazy mleczanowej w surowicy. U pacjentów, u których stwierdzono powikłania infekcyjne częściej stwierdzano występowanie polimorfizmu rs5743305 AA w genie *TLR3*. Z kolei *TLR9* rs187084 C związany był z korzystnym ryzykiem wg European Leukemia Net. W pracy przeprowadzono również odrębne analizy dla pacjentów młodszych (≤ 55 lat) oraz starszych (> 55 lat), co jest zasadne klinicznie z uwagi na zdecydowanie bardziej niekorzystne rokowanie wśród tej drugiej grupy chorych i odmienne tło molekularne choroby. Odnotowano zróżnicowane zależności pomiędzy grupami. Analiza statystyczna wykazała, że obecność ognisk pozaszpikowych była skojarzona z częstszym występowaniem genotypów *TLR3* rs3775296 T 64 oraz *TLR4* rs4986790 G wyłącznie u młodszych pacjentów.

Przedłożoną rozprawę doktorską pod względem merytorycznym oceniam wysoko. Całość rozprawy doktorskiej oraz opublikowane artykuły zostały przygotowane z należytą starannością. Cele rozprawy zostały jasno sprecyzowane, natomiast metodyka pracy starannie opisana. Wnioski zostały przedstawione w sposób logiczny, prawidłowy i zostały odpowiednio opisane w odniesieniu do postawionych celów. Ponadto, są one poparte uzyskanymi wynikami badań w prezentowanych dwóch pracach oryginalnych. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę heterogenność grup badanych, ich małą liczebność i złożone tło molekularne jednostek chorobowych analizowanych w rozprawie, uzyskane wyniki mają raczej charakter badań

pilotażowych. Innych uwag merytorycznych nie mam. W treści rozprawy stwierdzam nieliczne drobne błędy edytorskie, jednak w żaden sposób nie wpływają one na wysoki poziom oceny merytorycznej.

Podsumowując uważam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 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.). Wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Medycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Katarzyny Wicherskiej-Pawłowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz wyróżnienie tej pracy ze względu na wysoki poziom merytoryczny.

Bartosz Puz

dotyczy oceny osiągnięć naukowych i naukowego dorobku kandydata. W szczególności należy ocenić, czy kandydat osiągnął wybitne osiągnięcia naukowe i czy jego dorobek jest wyjątkowo cenny i oryginalny.

Podsumowując, uważam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 63, poz. 895, z późn. zm.). Wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Medycyny Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o doposażenie lek. Katarzyny Wicherki-Fawilskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz wyznaczenie jej pracy za wybitną na wysocki poziom merytoryczny.

Katarzyna Pius