

Woh 31.01.2023

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA DYSCIPLINY NAUKI MEDYCZNE
M. Podhorska-Okołów
prof. dr hab. Marzena Podhorska-Okołów

Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu



RPW/1200/2023 P
Data: 2023-01-30

Łódź 10.01.2023

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DISCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	31-01-2023
L. dz. RN-BM/	148

Recenzja

rozprawy doktorskiej lekarz medycyny Katarzyny Wicherskiej-Pawłowskiej

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

Choroby rozrostowe układu krwiotwórczego są heterogenną grupą schorzeń, dotyczących linii mieloidalnej i limfoidalnej szpiku kostnego oraz nowotworów obwodowego układu chłonnego. Rokowanie w nowotworach układu krwiotwórczego jest zależne od czynników: genetycznych charakteryzujących samą jednostkę chorobową jak i czynników zależnych od chorego np. wieku, stanu ogólnego czy chorób towarzyszących.

Układ immunologiczny odpowiada za zwalczenie zakażeń jak również jest „strażnikiem” rozwoju nowotworów. Odpowiada on za wytworzenie dwóch rodzajów odporności: wrodzonej i nabytej. Istotnym elementem odporności wrodzonej są receptory rozpoznające wzorce molekularne związane z patogenem (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs): receptory NOD-podobne (NLRs), receptory RIG-I-podobne (RLRs) i receptory Toll-podobne (TLRs). Są to białka zlokalizowane na powierzchni lub we wnętrzu komórek układu immunologicznego, czyli limfocytów, granulocytów, makrofagów, a także komórek endotelium, fibroblastów czy innych. Przedłużona, nieprawidłowa aktywacja receptorów rozpoznających wzorce molekularne związane z patogenem prowadzi do występowania przedłużonego stanu zapalnego i rozwoju przewlekłych chorób zapalnych, chorób autoimmunologicznych, jak również nowotworów, w tym układu krwiotwórczego.

Pomimo ciągle dokonującego się postępu w leczeniu nowotworów hematologicznych wyniki nadal nie są satysfakcjonujące. Lepsze poznanie podłoża choroby, wyodrębnienie nowych biologicznych/genetycznych czynników ryzyka, czynników wpływających na przebieg chemioterapii może przyczynić się do poprawy skuteczności prowadzonego leczenia.

Handwritten signature

Lekarz medycyny Katarzyna Wicherska-Pawłowska w swojej rozprawie doktorskiej podjęła się przeprowadzania badań oceniających w jakim stopniu ekspresja receptorów związanych z wrodzonym układem odpornościowym wpływa na rozwój, przebieg, powikłania leczenia i rokowanie u pacjentów z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego. Temat rozprawy doktorskiej jest niezwykle ważny i aktualny.

Przestawiona do oceny praca jest cyklem 3 publikacji o łącznym Impact Factor: 14.05 spiętych jako całość wstępem, celami pracy, przedstawieniem materiału i metod oraz podsumowaniem wyników z wnioskami i piśmiennictwem. Praca napisana jest jasnym, precyzyjnym językiem.

Pierwsza publikacja, która stanowi wstęp do prowadzonych badań jest artykułem poglądowym, który opisuje aktualny stan wiedzy na temat receptorów NOD-podobnych, RIG-I-podobnych i Toll-podobnych. Praca w sposób dogłębny podejmuje temat w odniesieniu do nowotworów hematologicznych i przyszłych możliwości wykorzystanie tej wiedzy w leczeniu pacjentów. Publikacja ta dowodzi, że autorka wykazuje znakomitą orientację w przedstawianych zagadnieniach i w sposób sprawny, krytyczny porusza się po anglojęzycznym piśmiennictwie.

Drugi artykuł jest publikacją oryginalną, przedstawiającą korelację ekspresji genów receptorów TLR2, TLR4 i TLR9 z występowaniem infekcji u pacjentów poddawanych procedurze autologicznej transplantacji macierzystych komórek krwiotwórczych z powodu złośliwych chorób układu limfatycznego. Grupa badana liczyła 60 chorych, odpowiednio po 20 w grupie chorych na szpiczaka plazmocytozy, chłoniaki nieziarnicze i chłoniaka Hodgkina. Oceniano ekspresję genów dla TLR2, TLR4 i TLR9 metodą real-time PCR trzykrotnie tj. przed rozpoczęciem wysokodawkowanej chemioterapii (autoHSCT), przed samą transplantacją i następnie po regeneracji układu granulocytarnego. Doktorantka korelowała ekspresję badanych genów z częstością występowania infekcji oraz czasem regeneracji neutrofilii. Autorka wykazała, że ekspresja genów TLR4 i TLR9 zmienia się po wykonaniu procedury przeszczepienia: ekspresja TLR4 jest wyższa przed wykonaniem autoSCT niż po transplantacji, a ekspresja TLR9 jest wyższa po autoSCT niż przed. Niska ekspresja receptorów TLR4 i TLR9 przed przeszczepem miała znaczenie dla wystąpienia powikłań infekcyjnych. Ponadto, lek.

med. Katarzyna Wicherska-Pawłowska zaobserwowała pozytywną korelację pomiędzy ekspresją TLR9, a krótszym czasem regeneracji neutrofili po transplantacji.

Trzecia publikacja dotyczyła oceny 15 polimorfizmów pojedynczych nukleotydów w genach dla receptorów: NLR, RLR i TLR u 90 chorych z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej (AML). Polimorfizmy oznaczano za pomocą real-time PCR. Doktorantka, wykazała obecność zależności pomiędzy występowaniem polimorfizmów pojedynczych nukleotydów w genach TLR4 rs4986791, TLR9 rs5743836 i NOD2 rs2066847, a stężeniem CRP w momencie rozpoznania AML oraz RLR-1 rs10738889 za stężeniem LDH w surowicy. Ponadto autorka stwierdziła, że genotyp TLR3 rs5743305 AA występuje częściej u pacjentów, u których pojawiają się powikłania infekcyjne. Dodatkowo, zaobserwowano, że obecność genotypów TLR9 rs187084 C, występuje u chorych z chorobą niższego ryzyka wg ELN (European Leukemia Group) a RLR-1 rs9695310 GG, koreluje ze starszym wiekiem w momencie rozpoznania AML.

Doktorantka z należytą ostrożnością interpretuje wyniki własnych badań i w racjonalny sposób tłumaczy przyczyny istniejących rozbieżności w literaturze. Podsumowuję wyniki własnych badań przedstawiając pięć wniosków, będących logiczną konsekwencją uzyskanych wyników. Wnioski są wyważone i w pełni odpowiadają na założone wcześniej cele pracy.

Podsumowując, praca doktorska lekarz medycyny Katarzyny Wicherskiej-Pawłowskiej stanowi wyczerpujące, samodzielne rozwiązanie problemu badawczego.

Z obowiązku recenzenta muszę wspomnieć, że w swojej pracy doktorantka nie uniknęła pojedynczych błędów edytorskich, czy nieścisłości. Ponadto, warto zwrócić doktorantce uwagę, że korelacja badanych polimorfizmów jest ze stężeniem CRP czy LDH, i nie powinno się używać terminu „poziom” w odniesieniu do tych zmiennych. Oczywiście, uwagi te mają charakter wyłącznie techniczny i nie pomniejszają mojej pozytywnej oceny pracy.

Ocena końcowa

Przedstawioną mi do recenzji pracę oceniam bardzo pozytywnie. Przygotowana została w sposób prawidłowy, a nieliczne uwagi nie zmniejszają mojej wysokiej oceny całości pracy. Doktorantka rozwiązała samodzielnie problem istotny z punktu widzenia klinicznego i

naukowego. Uzyskane przez doktorantkę wyniki pozwalają nie tylko bliżej poznać czynniki determinujące rozwój choroby, ale również wyodrębnić dodatkowe przyczyny powikłań infekcyjnych leczenia czy wydłużenia czasu regeneracji układu granulocytarnego po chemioterapii.

Rozprawa doktorska pt. „Ekspresja NLRs (NOD-like receptors), RLRs (RIG-I-like receptors) i TLRs (Toll-like receptors) w chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego” lekarz medycyny Katarzyny Wicherskiej-Pawłowskiej 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.).

Mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu pozytywną recenzję pracy i wnoszę o dopuszczenie lekarz Katarzyny Wicherskiej-Pawłowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, ze względu na takie walory rozprawy jak: aktualność zagadnień, wagę kliniczną problemu oraz wzorowe przedstawienie wyników pracy i dyskusji zwracam się do Wysokiej Rady z prośbą o wyróżnienie rozprawy.



Dr hab. n. med. Agnieszka Pluta
Hematolog
specjalista chorób wewnętrznych
6394192