



OCENA ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

Lekarz Karoliny Galant

pt. „Polimorfizm genu IKZF oraz czynnik transkrypcyjny IKAROS
a ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych u chorych na ostrą białaczkę
limfoblastyczną”.

W ostatnich latach w onkologii dziecięcej notuje się znaczącą poprawę wyników leczenia, a zatem spotykamy się ze stale wzrastającą liczbą pacjentów wyleczonych z choroby nowotworowej, co zobowiązuje lekarzy do monitorowania i terapii odległych następstw choroby i leczenia przeciwnowotworowego. Sukces ten należy zawdzięczać poprawie diagnostyki, wprowadzeniu do leczenia obok intensywnej chemioterapii leczenia wspomagającego oraz kojarzeniu jej z leczeniem chirurgicznym, radioterapią, immunoterapią a w ostatnich latach z leczeniem biologicznym. Konsekwencją zarówno przebytej choroby nowotworowej, jak i jej leczenia są niepożądane, wczesne i późne następstwa, które dotyczyć mogą jednego lub wielu narządów, a stopień nasilenia zmian patologicznych zależy od wieku dziecka, specyfiki i intensywności leczenia. Obecność i ciężkość następstw leczenia przeciwnowotworowego w dzieciństwie ma ogromny wpływ na stan zdrowia i jakość życia wyleczonego pacjenta.

W tym kontekście temat pracy doktorskiej lek. Karoliny Galant pt. „Polimorfizm genu IKZF oraz czynnik transkrypcyjny IKAROS a ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną” należy uznać za klinicznie istotny.

Praca ma typowy dla rozpraw doktorskich układ, liczy 151 stron maszynopisu, zilustrowana jest 13 rycinami i wykresami; zawiera 96 tabel. Składa się z 18 rozdziałów, w tym wykazu skrótów używanych w tekście oraz ze streszczeń w języku polskim i angielskim, wykazu rycin/wykresów i tabel oraz spisu 119 starannie dobranych pozycji piśmiennictwa, uwzględniających aktualne doniesienia anglojęzyczne, jak i prace opublikowane w rodzimych czasopismach.

Wstęp Autorka podzieliła na 3 części. W pierwszej części wstępu, o tematyce onkologicznej, Autorka przedstawia kolejno epidemiologię białaczek i ogólną charakterystykę ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci, łącznie z zagadnieniami dotyczącymi zasad diagnostyki, stratyfikacji do grup ryzyka i oceny odpowiedzi na leczenie w ALL.

Nazwa rozdziału "ostra białaczka wieku dziecięcego" jest nieco myląca z uwagi na fakt, że w tej części mówi się wyłącznie o ostrej białaczce limfoblastycznej, a nie jest to jedyny rodzaj ostrej białaczki dziecięcej. W podrozdziale 2.1.2 dotyczącym epidemiologii występuje też kilka powtórzeń tej samej informacji, że ostra białaczka limfoblastyczna jest najczęstszą białaczką rozpoznawaną u dzieci. W dalszej części Autorka omawia czynniki prognostyczne brane pod uwagę w stratyfikacji do grup ryzyka w protokołach terapeutycznych, którymi leczona była grupa badana. Uwzględnia znaczenie oznaczania minimalnej choroby resztkowej oraz obecność aberracji chromosomowych, związanych ze znacznie gorszym rokowaniem (translokacji 9;22 oraz 4;11). W tej części pracy zabrakło mi odniesienia do najnowszych czynników rokowniczych w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci oraz krótkiej informacji o aktualnych protokołach terapeutycznych w ALL. Rycina 2 opisana jest jako schemat leczenia ALL 2009, podczas gdy przedstawia stratyfikację do grup ryzyka. Wskazane byłoby dołączenie wymienionego schematu leczenia, szczególnie że na rycinie 1 znajduje się schemat ALL 2002.

W podrozdziale 2.1.7 doktorantka opisuje następstwa leczenia przeciwnowotworowego, z uwzględnieniem leczenia ostrej białaczki. Dla pewnego uporządkowania przydałoby się oddzielenie bezpośrednich następstw terapii od odległych działań niepożądanych. Należało też wspomnieć, że jednym z najważniejszych cytostatyków mogących powodować ostre zapalenie trzustki jest asparaginaza, będąca jednym z podstawowych leków w terapii ALL. W tej części Doktorantka wskazuje też jak

ważnym problemem są powikłania endokrynologiczne i ta część wstępu jest lepiej opracowana.

Drugą część wstępu stanowi starannie opisany zespół metaboliczny i jest to bardzo istotna część pracy. Autorka uwzględnia aktualne definicje ZM u dzieci, epidemiologię, etiologię, czynniki ryzyka w populacji dziecięcej. W podrozdziale 2.2.5 szczegółowo omawia mechanizm i czynniki ryzyka wystąpienia ZM po leczeniu przeciwnowotworowym u dzieci. Doktorantka w ten sposób właściwie uzasadnia potrzebę prowadzenia badań w tym zakresie. Rozdział ten jest przemyślany i świadczy o dużej wiedzy Doktorantki na ten temat.

Ostatnią część wstępu stanowi wprowadzenie w tematykę polimorfizmów genetycznych. Oprócz definicji polimorfizmów, opisu genu IKZF1 i czynnika transkrypcyjnego IKAROS, ich roli w powstawaniu ALL, Autorka uzasadniła na podstawie dostępnego piśmiennictwa zasadność podjęcia oceny roli IKZF1 i czynnika IKAROS w rozwoju otyłości i zaburzeń metabolicznych, w kontekście uznania ich jako nowych potencjalnych modulatorów adipocytów i funkcji metabolicznych. Podsumowując tą część pracy stanowi ona dobre wprowadzenie w tematykę rozprawy.

Cele pracy zostały sformułowane w sposób jasny i przejrzysty, łącznie z opisem planowanej realizacji. Wg Doktorantki uzyskane wyniki badań będą miały na celu przyczynienie się do pogłębienia wiedzy na temat predyspozycji genetycznej do występowania odległych następstw w postaci zaburzeń metabolicznych u pacjentów po zakończonym leczeniu z powodu ALL.

Rozdział „Materiał i Metody” został przedstawiony w sposób bardzo wyczerpujący, zarówno w części klinicznej jak i w części dotyczącej analizy genetycznej.

Autorka zastosowała proste, ale adekwatne metody statystyczne dla opracowania uzyskanych wyników.

Wyniki badań w zakresie ZM przedstawione zostały przystępnie, w formie opisowej i w tabelach, korelacje również w formie wykresów. Ta część rozprawy jest długa z uwagi na liczbę ocenianych parametrów. Wyniki analizy genetycznej przedstawione zostały w formie rycin, dotyczyły jedynie 5 pacjentów, w tym 1 z grupy badanej i 4 z grupy kontrolnej i wskazywały na polimorfizmy innych genów, me związanych z zaburzeniami metabolicznymi czy transformacją nowotworową.

Omówienie wyników Autorka połączyła z dyskusją. W jej pierwszej części omówiła wyniki badań genetycznych. Mimo uzasadnionej, na podstawie analizy piśmiennictwa, próby wykonania badań oceniających związek wybranego polimorfizmu genowego z występowaniem składowych ZM autorka nie stwierdziła obecności polimorfizmu genu IKZF-1 i czynnika transkrypcyjnego IKAROS w obu grupach: badanej i kontrolnej. Wykazała natomiast u 5 osób polimorfizmy innych genów: CRLF2, CSF2RA, IL3RA, P2RY8, PAX 7, PAX8, PAX5, nie związanych wg danych z piśmiennictwa z zaburzeniami metabolicznymi. Wyniki każdego z tych pacjentów przeanalizowała oddzielnie, z odniesieniem do stosownych danych z piśmiennictwa lub ich braku. Drugą część dyskusji stanowiło omówienie wyników związanych z występowaniem składowych ZM, w zależności od protokołu terapeutycznego oraz w odniesieniu do grupy kontrolnej. W przeprowadzonych badaniach Doktorantka jednoznacznie potwierdziła, znaną z wielu wcześniejszych doniesień, zwiększoną predyspozycję badanych przez nią osób leczonych w przeszłości z powodu ALL do wystąpienia zespołu metabolicznego. W tej części Autorka rozprawy wykazuje się dobrą znajomością tematu i dużą swobodą prowadzenia rozważań naukowych. Dyskusja napisana została w sposób interesujący, z właściwym odniesieniem do aktualnego piśmiennictwa.

Na podstawie dokonanych badań Doktorantka sformułowała 4 wnioski, które dobrze korespondują z celami pracy i odnoszą się do uzyskanych wyników.

Doktorantka zwraca uwagę, że przebyta choroba nowotworowa i jej leczenie mogą predysponować do wystąpienia zaburzeń metabolicznych w późniejszym wieku, co wskazuje na potrzebę kompleksowego monitorowania tych pacjentów przez całe życie. Nadal otwarte pozostaje pytanie czy istnieją predyspozycje genetyczne do rozwoju zespołu metabolicznego u ozdowieńców po leczeniu w dzieciństwie ALL I czy można odpowiednio wcześniej wyodrębnić grupę ryzyka rozwoju zaburzeń metabolicznych, tak by im wcześniej przeciwdziałać.

Praca napisana jest poprawnym językiem, spójnie; układ pracy jest przejrzysty i logiczny, co ułatwia jej recenzję. Znajdujące się na końcu pracy streszczenie pozwala na logiczne usystematyzowanie wyników pracy Autorki. Ułatwia to czytelnikowi podążanie za myślą badawczą Doktorantki bez wielokrotnego czytania rozprawy. Autorka poprawnie

korzysta z zebranego bogatego piśmiennictwa, każda z pozycji jest cytowana w tekście, wzmacniając uzyskane wyniki badań oraz przemyślenia doktorantki.

Błędy literowe i stylistyczne omówiłam z doktorantką osobiście, nie umniejszając one wartości przedstawionej mi do recenzji pracy.

Całość rozprawy doktorskiej lekarz medycyny Karoliny Galant przeczytałam z dużym zainteresowaniem, jej założenia i sposób realizacji świadczą o dojrzałych umiejętnościach Doktorantki w zakresie planowania i realizacji zadań badawczych.

Zachęcam Autorkę do kontynuacji podjętych badań, w tym badań wielośrodkowych. Stworzy to realną szansę na uzyskanie wyników, pozwalających wypracować kliniczne strategie zapobiegające lub minimalizujące występowanie zaburzeń metabolicznych u dzieci leczonych z rozpoznaniem choroby nowotworowej.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska lekarz Karoliny Galant pt. „Polimorfizm genu IKZF oraz czynnik transkrypcyjny IKAROS a ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną” spełnia warunki określone w art. 13 ust. I ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz U. Nr 65, poz. 595, z późn. Zm.)

W związku z tym, mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lekarz Karoliny Galant do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Białystok 16.08.2024

Katarzyna Muszyńska-Roslan
Prof. dr hab. n. med.
Katarzyna Muszyńska-Roslan
pediatra
specjalista hematologii
i onkologii dziecięcej
1368446