

Andrzej Mital

Gdańsk 04.09.2019

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii

prof. dr hab. Małgorzata Sobieszcząńska

Gdański Uniwersytet Medyczny

Dziekan wydziału

Uniwersytet Medyczny
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
wyb. Ludwika Pasteura 1, 50-367 Wrocław


Szanowna Pani Dziekan.

W załączeniu przesyłam opinię dotyczącą rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Diany Magdaleny Frontkiewicz.

Z wyrazami szacunku

Dr hab.n.med. Andrzej Mital

dr hab. n. med. Andrzej Mital
specjalista chorób wewnętrznych
i hematologii
2281326



GDAŃSK, 04.09.2019 r.

**OPINIA
DOTYCZĄCA ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH
LEK. MED. DIANY MAGDALENY FRONTKIWEICZ**

**pt.: Polimorfizm genów kodujących białka Ikaros i Aiolos
w szpiczaku plazmocytowym**

Szpiczak plazmocytowy, według danych Polskiej Grupy Szpiczakowej, jest obecnie trzecią najczęściej występującą chorobą układu limfoidalnego w populacji polskiej, o wzrastającym wskaźniku zachorowalności i umieralności. Poprawa diagnostyki oraz znaczny postęp w terapii szpiczaka plazmocytoowego sprawił, że staje się on chorobą przewlekłą. Natomiast niezwykle aktualny jest problem poszukiwania nowych czynników rokowniczych, umożliwiających przewidywanie przebiegu klinicznego choroby, a jednocześnie pozwalający na personalizację terapii i uzyskanie coraz lepszych efektów leczenia. Jednym z przełomów w terapii tego nowotworu było wprowadzenie do praktyki klinicznej grupy leków immunomodulujących, pozwalających na uzyskanie poprawy odpowiedzi i wydłużenie przeżycia chorych.

Lekarz medycyny Diana Frontkiewicz jako cel swojej pracy doktorskiej obrała zbadanie polimorfizmów w genach kodujących białka Ikaros i Aiolos, związanych ze szlakiem odpowiedzi na leki immunomodulujące oraz ocenę ich związku z przebiegiem choroby i rokowaniem chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Temat pracy jest bardzo ciekawy i wpisuje w obecne trendy badań związanych z farmakogenomiką.

Przedstawiona do recenzji rozprawa ma układ typowy dla tego typu opracowań. Liczy 98 stron maszynopisu, w tym zawiera 27 tabel i 14 rycin. Wstęp poprzedzony został objaśnieniem stosowanych przez Autorkę skrótów. We Wstępie Doktorantka przedstawiła definicję, epidemiologię, objawy, przebieg kliniczny, czynniki prognostyczne i leczenie szpiczaka plazmocytozy oraz bardziej szczegółowo, mechanizm działania leków immunomodulujących i ich związek z białkami Ikaros i Aiolos.

Cele pracy zostały klarownie i przejrzysto sformułowane w osobnym rozdziale pracy.

W rozdziale Materiał i Metody lek. med. Diana Frontkiewicz opisała grupę badaną, kontrolną oraz metodykę przeprowadzonych badań. Do badań Doktorantka włączyła 125 osób leczonych w Klinice Chorób Wewnętrznych, Zawodowych, Nadciśnienia Tętniczego i Onkologii Klinicznej, Oddziale Onkologii Klinicznej i Poradni Hematologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. Wszystkie osoby badane były pełnoletnie. Grupę kontrolną stanowiło zaś 100 zdrowych osób. Grupy były reprezentatywne pod względem klinicznym oraz demograficznym.

W rozdziale Wyniki Doktorantka czytelnie zaprezentowała swoje wyniki, ułatwiając ich interpretację za pomocą rycin i tabel. Nie wykazała, by grupa badana i kontrolna istotnie różniły się pod względem zmienności genetycznej w analizowanych rs4132601, rs10272724 oraz rs907091.

Wykazano szereg istotnych statystycznie zależności pomiędzy badanymi polimorfizmami a parametrami laboratoryjnymi i klinicznymi, charakteryzującymi pacjentów chorych na szpiczaka. Zaobserwowano zależność pomiędzy stężeniem wapnia a występowaniem polimorfizmu w *loci* rs907091. Chorzy będący heterozygotami (CT) i homozygotami zmutowanymi (TT) mieli istotnie wyższe stężenie wapnia, niż pacjenci będący homozygotami dzikimi (CC), $p=0,0295$.

Występowanie poszczególnych wariantów genetycznych w rs4132601 korelowało z różnym stężeniem B2M we krwi chorych. Pacjenci będący heterozygotami (GT) i homozygotami

zmutowanymi (TT) w rs4132601 oraz w I i II stopniu zaawansowania choroby wg ISS, mieli istotnie niższe stężenie β -2-mikroglobuliny, niż pacjenci będący homozygotami dzikimi (GG) w I i II stopniu zaawansowania choroby wg ISS, $p=0,0019$.

Wykazano, że pacjenci będący heterozygotami (GT) i homozygotami zmutowanymi (TT) dla rs4132601 mają istotnie niższe średnie stężenie kreatyniny we krwi, niż chorzy będący homozygotami dzikimi (GG), $p=0,0037$, natomiast pacjenci będący heterozygotami (GT) i homozygotami zmutowanymi (TT) w rs4132601 mają istotnie niższe średnie stężenie białka całkowitego w surowicy krwi, niż pacjenci będący homozygotami dzikimi (GG), $p=0,0212$, co może świadczyć o ochronnym charakterze allelu T w grupie badanej.

Nie wykazano natomiast zależności pomiędzy allelami dwóch badanych SNP (*IKZF1* - rs4132601 T>G i *IKZF3* rs907091 C>T) a odpowiedzią na leczenie, przy czym występowała tendencja do częściej występującego braku odpowiedzi na leczenie (SD-PD) u pacjentów z allelem C w rs907091 niż u pacjentów bez tego allelu (19/71 vs 4/35, $p=0,084$).

Uzyskanie odpowiedzi na leczenie w badanej grupie było związane z wyjściowym poziomem albumin, białka całkowitego oraz dehydrogenazy mleczanowej.

Najważniejszą, według recenzenta obserwacją wpływającą z wyników pracy był związek obecności allelu G w rs4132601 T>G a przeżyciem całkowitym. Pacjenci z allelem G (TG i GG) charakteryzowali się krótszym przeżyciem całkowitym niż pacjenci bez tego allelu (TT), $p=0,048$.

Uzyskane wyniki zostały omówione w Dyskusji, która liczy 10 stron. Autorka wykazała się dobrą znajomością przedmiotu, obiektywizmem w ocenie wyników i wyprowadzaniem wniosków. Posiada umiejętność zwięzłego, przejrzystego przedstawiania wyników własnych, konfrontacji z danymi innych autorów. Zna dobrze literaturę przedmiotu, której spis obejmuje pozycje piśmiennictwa ułożone alfabetycznie, większość z ostatnich kilku lat, są one bardzo istotne i podkreślają wagę podjętego tematu. Zakończenie stanowi 6 wniosków, dobrze udokumentowanych wynikami przedstawionych badań.

Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że badane przez Doktorantkę polimorfizmy mogą być w przyszłości przydatnym parametrem wpływającym na postępowanie terapeutyczne w szpiczaku plazmocytowym. Być może warto byłoby rozszerzyć analizy o ocenę ekspresji białek IKZF1 i IKZF3 w korelacji z badanymi polimorfizmami i w większej grupie chorych, co też sama Doktorantka zauważa w podsumowaniu pracy.

Jeśli chodzi o krytyczne uwagi, to są one następujące:

- w charakterystyce pacjentów nie uwzględniono istotnych danych dotyczących zaburzeń cytogenetycznych

- określenie „allel rs4132601”, m.in. na stronie 52 jest nieprawidłowe

- Autorka nie uchroniła się przed literowymi oraz edytorskimi błędami w tekście rozprawy

Powyższe uwagi nie zmniejszają wartości merytorycznej przeprowadzonych badań i ogólnej bardzo pozytywnej oceny rozprawy doktorskiej.

Podsumowując uważam, że przedstawiona mi do oceny praca spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych (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.). Wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. med. Diany Magdaleny Frontkiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab.n.med.Andrzej Mital

dr hab. n. med. Andrzej Mital
specjalista chorób wewnętrznych
i hematologii
2281326