

Warszawa, 10.08.2021

Ocena

rozprawy doktorskiej lekarz Agnieszki Szeremet pt. „**Ocena przydatności wybranych mikroRNA w monitorowaniu wczesnej toksyczności związanej z mega-chemioterapią stosowaną przed autologiczną transplantacją komórek hematopoetycznych u pacjentów z rozrostami B-komórkowymi**” wykonanej pod kierunkiem Pana prof. dr hab. Tomasza Wróbla w Katedrze i Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Toksyczność po wysokodawkowej chemioterapii poprzedzającej autotransplantację macierzystych komórek krwiotwórczych jest poważnym problemem klinicznym związanym z zagrożeniem zdrowia i życia poddanych procedurze pacjentów. Toksyczność związana jest najczęściej z infekcjami, czasowym uszkodzeniem krwiotworzenia, ale również powikłaniami narządowymi (uszkodzeniem błon śluzowych przewodu pokarmowego, uszkodzeniem nerek, wątroby, układu sercowo-naczyniowego, płuc czy układu nerwowego). W kilka dni po zakończeniu leczenia kondycjonującego obserwuje się cytopenię (toksyczność hematologiczną) wymagającą przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych i płytek krwi. W celu ograniczenia czasu trwania neutropenii stosowany jest granulocytarny czynnik wzrostu. Toksyczność, niezależnie od rodzaju, definiowana jest według stale aktualizowanej międzynarodowej skali toksyczności (CTCAE, Common Toxicity Criteria for Adverse Events), co pozwala na unifikację języka naukowego i ułatwia interpretację wyników badań klinicznych. Istotne powikłania leczenia kondycjonującego w stopniu 3 i 4 CTCAE są najczęstszymi przyczynami niepowodzenia procedury autotransplantacji.

W celu lepszego zarządzania powikłaniami w trakcie procedury autoSCT poszukiwane są czynniki rokownicze pozwalające na ich prognozowanie i pozwalające na podjęcie skutecznych działań wyprzedzających.

Hipoteza badawcza pracy zakłada możliwość wykorzystania oznaczenia wybranych mikroRNA do przewidywania toksyczności infekcyjnej i narządowej po wysokodawkowej chemioterapii wspomaganej transplantacją autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych, a celem analizy naukowej było poszukiwanie zależności między ekspresją mikroRNA a wybranymi wskaźnikami upośledzenia czynności narządów w badanej grupie pacjentów. Dodatkowo przeprowadzona została ocena korelacji ekspresji mikroRNA z wartością wybranych wskaźników chorób współistniejących takich jak HCT-CI i CIRS stosowanych przy kwalifikacji pacjentów do transplantacji.

Odkryte w 2008r mikroRNA (miR, microRNA) to krótkie, kilkunastonukleotydowe fragmenty RNA regulujące ekspresję genów, m.in. poprzez wpływ na transkrypcję przekąźnikowego RNA (mRNA, messenger RNA). Do października 2018 roku zidentyfikowano łącznie 38 589 rodzajów mikroRNA. Coraz liczniejsze doniesienia naukowe potwierdzające rolę różnych rodzajów mikroRNA jako biomarkerów nowotworowych i nienowotworowych. Dla przykładu podczas karcynogenezy stwierdzono znaczne obniżenie ekspresji mikroRNA let-7a-2. Dobrze udokumentowana jest także rola mikroRNA w zakażeniach.

W związku z powyższym, wybór tematu rozprawy doktorskiej należy uznać za bardzo aktualny.

Rozprawa doktorska lekarz Agnieszki Szeremet liczy 58 stron standardowego maszynopisu według typowego, powszechnie akceptowanego układu, który obejmuje: wprowadzenie, cele pracy, materiały i metody, omówienie wyników, wnioski, streszczenie, wykaz cytowanego piśmiennictwa, spis tabel i rycin. Autorka we wstępie zamieściła obszerny wykaz skrótów, pomocny w dalszej lekturze rozprawy. Streszczenie pracy zostało przetłumaczone na język angielski.

W rozdziale „wprowadzenie” doktorantka przedstawiła w zwięzły i przejrzysty sposób zasady przeprowadzenia procedury autoPBSCT u chorych z grup badanych, z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego oraz chłoniaków nieziarniczych wraz ze wskazaniem do wysokodawkowej chemioterapii u tych pacjentów. Szczególnie interesujące w kontekście planowanej analizy badawczej są podrozdziały omawiające zasady kwalifikacji chorych z chorobami współistniejącymi oraz opis rodzajów toksyczności związanej z wysokodawkową chemioterapią poprzedzającą autoPBSCT.

W dalszej części rozprawy doktorantka w sposób klarowny przedstawia dane o fizjologii i patofizjologii mikroRNA na podstawie dostępnych doniesień naukowych.

W oparciu o przesłanki zawarte we wstępie Doktorantka sformułowała wspomniane wyżej cele badań. Dla zrealizowania postawionych celów, po uzyskaniu stosownych zgód Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o nr. 476/2017 doktorantka przeprowadzała analizę ekspresji mikroRNA w określonych punktach czasowych we krwi zrekrutowanych pacjentów i ochotników w grupach badanych: 80 pacjentów (po 40 w każdej grup) oraz 25 zdrowych ochotników do grupy kontrolnej. Ponadto w analizie, w tych samych punktach czasowych, podlegały morfologia, stężenie kreatyniny, stężenie peptydu natriuretycznego typu B (BNP), troponiny i CRP, a także aktywność transaminaz oraz frakcji mioglobiny kinazy kreatynowej, co pozwoliło na śledzenie powikłań terapii. W charakterystyce grup pomocne w ocenie byłoby umieszczenie informacji o sposobie rekrutacji ochotników do grupy kontrolnej.

W mojej ocenie zaplanowanie doświadczeń oraz ich realizacja świadczą o bardzo dobrym przygotowaniu metodycznym Doktorantki i są niewątpliwym wynikiem dużego doświadczenia badawczego i wiedzy promotora pracy Pana prof. dr hab. Tomasza Wróbla.

Dyskusja przeprowadzone została przez Doktorantkę w sposób dojrzały. Doktorantka odniosła własne wyniki do dostępnych danych literaturowych, a sposób przeprowadzenia analizy uzyskanych wyników potwierdza dobre przygotowanie merytoryczne i szeroką wiedzę w zakresie tematyki prowadzonych badań.

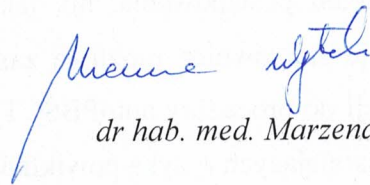
Wobec rosnącej ilości informacji na temat mikroRNA, interesującym uzupełnieniem tej części rozprawy jest odniesienie wyników Doktorantki do danych z literatury na temat hipotetycznych możliwości wykorzystania mikroRNA w medycynie praktycznej, jak również czynnika mogącego w sposób synergistyczny lub addytywny wspomagać działanie klasycznych metod postępowania, np. jako wczesny predyktor uszkodzenia hepatocytów. Ciekawe wydaje się również możliwe zastosowania oznaczania specyficznych mikroRNA przy kwalifikacji do procedury autoPBSCT i szacowanie na podstawie uzyskanych wyników i chorób współistniejących ryzyka powikłań okołoprzeszczepowych.

Przeprowadzone badania stały się podstawą do sformułowania przez Autorkę czterech logicznych wniosków, których treść upoważnia do stwierdzenia, że 1) u chorych na chłoniaki B komórkowe lub szpiczaka plazmocytozowego poddanych wysokodawkowej chemioterapii wspomaganą autoPBSCT nie obserwuje się ciężkich powikłań narządowych we wczesnym okresie potransplantacyjnym, poza zapaleniem błony śluzowej przewodu pokarmowego. Częstym powikłaniem po autoPBSCT jest natomiast gorączka neutropeniczna i inne ciężkie powikłania infekcyjne, które występują u ponad połowy chorych na chłoniaki leczonych wysokodawkową chemioterapią według schematu BEAM oraz u około jednej czwartej

chorych na szpiczaka plazmocytoowego po podaniu wysokodawkowanego melfalanu. 2) Wysoka wyjściowa ekspresja miR-122 jest predyktorem wystąpienia powikłań infekcyjnych u chorych na nowotwory układu chłonnego po autoPBSCT 3) Nasilenie ekspresji miR-122 wykazuje związek z laboratoryjnymi cechami uszkodzenia wątroby u chorych na nowotwory układu chłonnego). 4) u chorych na nowotwory układu chłonnego ekspresja miR-150, miR-155 i miR-210 wykazuje związek z chorobami współistniejącymi ocenianymi wskaźnikiem HCT-CI.

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska lekarz Agnieszki Szeremet charakteryzuje się trafnością wyboru tematu. Doktorantka wykazała się umiejętnością wykorzystania dostępnej bibliografii oraz formułowania celów planowanych badań naukowych i wniosków z nich wypływających. Zawarta w rozprawie analiza tematu jest spójna i przyczynia się do lepszego poznania omawianej tematyki, toteż jest cennym uzupełnieniem dostępnego piśmiennictwa naukowego. Autorka w pełni zrealizowała zaplanowany cel, dobrze opanowała niełatwy warsztat badawczy i wykazała doskonale przygotowanie merytoryczne. Rozprawa ma dużą wartość poznawczą i stanowi podstawę do kontynuowania badań naukowych w tej dziedzinie.

Stwierdzam, że przedłożona do recenzji praca autorstwa lekarz Agnieszki Szeremet spełnia wszystkie warunki określone w art. 13. ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2003 r. Nr 65, poz. 595; z 2005 r. Nr 164, poz. 1365; z 2010 r. Nr 96, poz. 620, Nr 182, poz. 1228, z 2011 r. Nr 84 poz. 455). Tym samym zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Medycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lekarz Agnieszki Szeremet do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



dr hab. med. Marzena Wątek