



Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku

KIEROWNIK KLINIKI: prof. dr hab. Lidia Gil

60-569 Poznań, ul. Szamarzewskiego 84 ; tel. +48 61 854 93 83/ fax +48 61 854 93 56
e-mail: lidia.gil@usk.poznan.pl; sekretariat: e-mail: jadwiga.dworek@usk.poznan.pl

Poznań, dnia 23.04.2024 r

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej mgr inż. Moniki Pępek

Charakterystyka nowych zmian genetycznych w przewlekłej białaczce szpikowej u chorych w różnych stadiach choroby przy zastosowaniu sekwencjonowania następnej generacji

Zgodnie z uchwałą Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o powołaniu mnie na recenzenta wyżej wymienionej rozprawy, mam zaszczyt przedstawić poniższą opinię.

Przewlekła białaczka szpikowa jest współcześnie chorobą, w której leczenie celowane wykazuje skuteczność u większości chorych, zrównując ich przeżycie z populacją ogólną. Jest to efektem niewątpliwego postępu w dziedzinie genetyki i biologii molekularnej. U części pacjentów jednak obserwuje się niepowodzenie leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych o różnym podłożu. Poszukiwanie podstaw molekularnych tego stanu wydaje się niezmiernie ważnym zagadnieniem, dlatego temat badań podjęty przez doktorantkę jest bardzo aktualny.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska mgr inż. Moniki Pępek obejmuje 125 strony. Rozprawa zawiera, zgodnie z przyjętymi standardami, wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz piśmiennictwo i spis rycin i tabel, zebrane w 6 rozdziałów. Praca realizowana była w ramach grantu NCN Harmonia nr 2014/14/M/NZ5/00441.

„Wstęp” jest rozbudowany, ale ciekawy. Stanowi dobre wprowadzenie do analizy wyników przedstawionych w pracy. Doktorantka przedstawiła etiologię i etiopatogenezę przewlekłej białaczki szpikowej, obraz kliniczny, diagnostykę i leczenie tej choroby. Najciekawsza w opinii recenzenta część wstępu dotyczy pseudogenów, zwłaszcza ich roli w patogenezie nowotworów układu krwiotwórczego.

Głównym celem pracy była kompleksowa analiza profilu genetycznego komórek przewlekłej białaczki szpikowej u chorych z niekorzystnym przebiegiem klinicznym oraz poszukiwanie nowych zmian genetycznych wpływających na progresję choroby. Cele szczegółowe obejmowały badanie profilu mutacji genetycznych i ich porównanie w 25 sparowanych próbkach przed i po progresji choroby oraz w 20 próbkach z fazy blastycznej oraz charakterystyka na poziomie molekularnym przetworzonego pseudogenu *SMAD4* i ocenę jego roli patogenezie przewlekłej białaczki szpikowej. Cele zostały jasno sformułowane, jednak zawierają elementy metodyki. Wydaje się, że przed publikacją pracy powinny być zmodyfikowane.

W rozdziale „Metodyka” autorka zwięźle charakteryzuje badaną grupę i bardzo profesjonalnie opisuje metodykę wykonywanych badań genetycznych, uzupełniając opis licznymi tabelami i rycinami.

Wyniki autorka przedstawiła w sposób szczegółowy, dokumentując je 3 tabelami i 16 rycinami.

Wykonane badania pozwoliły na identyfikację zarówno nowych, jak i wcześniej opisanych patogennych wariantów w genach u chorych z niekorzystnym przebiegiem przewlekłej białaczki szpikowej. Może to być przydatne do precyzyjnego określenia podtypu choroby, a nawet utworzenia nowej klasyfikacji. W opinii recenzenta bardzo interesujące dane

dotyczą badań nad sparowanymi próbkami od pacjentów z niekorzystnym przebiegiem oraz fazy blastycznej. Pozwoliły one nie tylko na charakterystykę patogennych wariantów, ale także dynamikę patogennych zmian. Bardzo ciekawym i nowatorskim wątkiem jest wykrycie przez doktorantkę przetworzonego pseudogenu *SMAD4*. Otwiera to drogę do nowych badań zarówno w odniesieniu do przewlekłej białaczki szpikowej, jak i innych nowotworów hematologicznych i być może guzów litych. Uzyskane wyniki mają dużą wartość praktyczną. Analiza przeprowadzona w pracy pozwoliła m.in. na identyfikację patogennych wariantów w genach stanowiących potencjalne cele terapeutyczne.

Analizę statystyczną przeprowadzono z zastosowaniem adekwatnych metod statystycznych. Autorka ze swobodą posługuje się różnymi metodami statystycznymi.

W rozdziale „Dyskusja” doktorantka sprawnie i szeroko omawia wyniki własnej analizy, odnosząc się także do opracowań innych autorów. Dyskusja jest dobrze napisana, doktorantka odnosi się do różnych wątków powiązanych z wykonanymi badaniami, szczegółowo je opisując, proponując przy tym interpretacje niewyjaśnionych jeszcze zjawisk i odnosząc poczynione obserwacje do praktyki klinicznej.

Wnioski są poprawne, stanowią wyczerpującą odpowiedź na postawione cele i zadania badawcze, jednak stanowią podsumowanie wyników. Przygotowując prace do publikacji należałoby uogólnić sformułowania wynikające z wykonanych badań.

Piśmiennictwo jest bogate, obejmuje 194 pozycje; dominuje piśmiennictwo zagraniczne, jest ono odpowiednio dobrane i wykorzystane w pracy. Stanowi dobry przegląd aktualnej literatury dotyczącej przeprowadzanych badań i dowodzi dobrej znajomości wielu zagadnień związanych z przewlekłą białaczką szpikową.

W pracy znajduje się kilka drobnych błędów edytorskich, które nie mają wpływu na jakość pracy i świadczą o dużej samodzielności doktorantki. Rozprawa napisana jest poprawną polszczyzną, z dbałością o stronę graficzną. Autorka zachowuje właściwe proporcje pomiędzy poszczególnymi częściami rozprawy.

Doktorantka wykazała się umiejętnością formułowania i rozwiązywania aktualnego problemu badawczego, uzyskała interesujące i ważne wyniki oraz przedstawiła dobrą znajomość problematyki prowadzonych badań. Doktorantka osiągnęła zamierzone cele, dając dowód umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Podsumowując, rozprawa jest oryginalnym dorobkiem autorki; spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018, poz. 1668)

Wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie mgr inż. Moniki Pępek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na nowatorstwo wykonanych badań oraz znaczenie kliniczne poczynionych obserwacji wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil

UNIwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Katedra i Klinika Hematologii
i Transplantacji Szpiku
60-569 Poznań, ul. Szamarzewskiego 82/84
tel. 61 854 93 83, fax 61 854 93 56