



Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu  
Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku  
60-569 Poznań, ul. Szamarzewskiego 84; tel. +48 61 854 93 83/ fax +48 61 854 93 56

**Dr hab. n. med. Dominik Dytfeld**  
**Katedra i Klinika Hematologii**  
**i Transplantacji Szpiku**  
**Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu**

**Poznań, dnia 1 marca 2019 r**

### **RECENZJA**

Rozprawy doktorskiej lekarz Elżbiety Iskierki- Jażdżewskiej

#### **Znaczenie prognostyczne wariantów polimorficznych genu *CRBN* u chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym leczonych lenalidomidem.**

Zgodnie z uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o powołaniu mnie na recenzenta wyżej wymienionej rozprawy, mam zaszczyt przedstawić poniższą opinię.

Szpiczak plazmocytowy mimo ogromnego postępu związanego z wprowadzaniem coraz skuteczniejszych form terapii pozostaje chorobą nieuleczalną. Główną przyczyną tego stanu rzeczy jest narastająca oporność na stosowane terapie oraz utrudniająca wybór terapii heterogenność choroby. Sprawia to, że mimo coraz szerszej wiedzy dotyczącej biologii szpiczaka nie jesteśmy w stanie przewidzieć czy u danego pacjenta uda się uzyskać odpowiedź przy użyciu określonej terapii. Określenie algorytmu wyboru konkretnego zestawu leków w zależności od sytuacji klinicznej chorego bądź wyselekcjonowanego zestawu parametrów rokowniczych zwiększyłyby z jednej strony skuteczność terapii, a z drugiej ograniczyłyby jej toksyczność. Jest to o tyle istotne, że najlepsze efekty leczenia uzyskuje się na początku, kiedy choroba jest potencjalnie najbardziej wrażliwa na terapię. Niestety dotychczasowe próby określenia algorytmów selekcji chemioterapii nie powiodły się. Zalecenia mSMART badaczy amerykańskich z Mayo Clinic zakładające różną strategię terapii u chorych z różnym ryzykiem cytogenetycznym są raczej formą deeskalacji w zależności od ryzyka niż leczeniem celowanym. Zdefiniowane zatem takiej formuły diagnostycznej, która umożliwiłaby z dużym prawdopodobieństwem prognozowanie wrażliwości bądź oporności na określone zestawy leków w sposób istotny poprawiłoby

wyniki leczenia szpiczaka. Z racji bardzo dużej roli leków immunomodulujących w leczeniu tej choroby temat podjęty przez doktorantkę jest zatem niezmiernie ważny i aktualny.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska lekarz Elżbiety Iskierki-Jażdżewskiej obejmuje 153 strony. Rozprawa zawiera, zgodnie z przyjętymi standardami: wstęp, założenia i cel badań, materiał i metody, wyniki, omówienie wyników i dyskusję, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, spis tabel i rycin oraz piśmiennictwo zebrane w 10 rozdziałów.

We „Wstępie” doktorantka szczegółowo przedstawiła patogenezę, obraz kliniczny, ze szczególnym uwzględnieniem czynników rokowniczych oraz strategię terapii, z dokładnym opisem działania leków immunomodulujących. Autorka szeroko omówiła hipotezę oporności na lenalidomid i inne leki immunomodulujące uwzględniającą cereblon jako potencjalne białko efektorowe. Wstęp stanowi znakomite i wyczerpujące wprowadzenie do analizy wyników przedstawionych w pracy.

Podstawowe cele pracy obejmowały ocenę częstości występowania alleli wybranych wariantów polimorficznych genu *CRBN* oraz wpływu na prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi oraz czasu jej trwania na leczenie chemioterapią zawierającą lenalidomid. Cele pracy zostały sformułowane jasno i wystarczająco szczegółowo.

W rozdziale „Materiał i metody” doktorantka szczegółowo opisała technikę izolacji DNA oraz oznaczania wariantów polimorficznych genu *CRBN* z bardzo szczegółowym opisem analizy bioinformatycznej. Metodyka badań została opisana w sposób staranny i szczegółowy. Spełnia ona kryteria dobrej praktyki klinicznej i diagnostycznej.

Wyniki autorka przedstawiła w sposób bardzo staranny, dokumentując je 28 tabelami i 3 wykresami. Doktorantka w sposób czytelny i bardzo dokładny scharakteryzowała grupę 167 chorych poddanych analizie, przedstawiając stopień zaawansowania choroby oraz dotychczasowe leczenie, chociaż brakuje w niej analizy zaburzeń cytogenetycznych. Autorka wykazała, że zmienność genetyczna w obrębie genu *CRBN* i jego regionów regulatorowych reprezentowana przez tSNP rs1714327 G>C genu *TRNT1* oraz tSNP rs1705814 T>C genu *CRBN* wpływa na prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie lenalidomidem choć nie była w stanie wyjaśnić mechanizmu swojej obserwacji. Doktorantka nie wykazała by analizowane czynniki kliniczne i demograficzne miały wartość prognostyczną uzyskania odpowiedzi na leczenie. Brak jednoznacznych rekomendacji dotyczących postępowania terapeutycznego wynika ze złożoności problemu i nie umniejsza wartości poznawczej przeprowadzonych badań.

Analizę statystyczną przeprowadzono z zastosowaniem adekwatnych metod statystycznych. Autorka ze swobodą posługuje się zaawansowanymi metodami analizy

bionformatycznej.

W rozdziale „Dyskusja” doktorantka sprawnie omawia wyniki własnej analizy w stosunku do opracowań innych autorów. Z dużą swobodą dokonuje przeglądu wyników badań i obserwacji klinicznych w odniesieniu do potencjalnej roli cereblonu w prognozowaniu odpowiedzi na leki immunomodulujące. Należy pochwalić krytyczny komentarz dotyczący przeprowadzonej analizy oraz samej metody oceny ekspresji genu CRBN oraz akumulacji białka cereblon. Świadomość ograniczeń prowadzonych badań świadczy o dużej dojrzałości badawczej. Ponieważ doktorantce nie udało się jednoznacznie potwierdzić roli prognostycznej wybranych polimorfizmów CRBN a ponadto opinie innych badaczy są sprzeczne - temat podjęty przez doktorantkę pozostaje otwarty i stwarza szansę jego pogłębiania i poszerzania.

Sformułowane wnioski stanowią wyczerpującą odpowiedź na postawione cele i zadania badawcze.

Piśmiennictwo jest bogate, obejmuje ponad 200 pozycji; 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 leczeniem oraz biologią szpiczaka plazmocytowego. Zaletą doboru piśmiennictwa jest jego nowoczesność, gdyż większość cytowań pochodzi z ostatnich lat.

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

Doktorantka wykazała się umiejętnością formułowania i rozwiązania trudnego problemu badawczego, uzyskała interesujące i obiecujące 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 metodologiczne, strukturalne i merytoryczne wymogi stawiane pracom na stopień naukowy doktora. Pracę oceniam pozytywnie i wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lekarz Elżbietę Iskierkę-Jażdżewską do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wnoszę również o wyróżnienie pracy ze względu na bardzo dobry warsztat doktorantki.

Dr hab. n. med. Dominik Dytfeld

