

Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Lublin 20-093
ul. Chodzki 4a
tel. 817564811
fax. 817564813
Kierownik:
Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos



Experimental Hematooncology
Department
Medical University
of Lublin
20-093 Lublin, POLAND
4a Chodzki St.
tel. +48 817564811
fax. +48 817564813
Head:
Prof. Krzysztof Giannopoulos

Lublin 04.03.2019

OCENA

ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

Lek Elżbiety Iskierki-Jażdżewskiej

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

Głównym celem genetycznych badań asocjacyjnych dotyczących polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP) jest wykrycie SNP wykazujących wpływ na ryzyko rozwoju choroby lub jej przebieg. Zazwyczaj problem ten jest rozwiązywany przez testowanie każdego z SNP indywidualnie. To jednak może prowadzić do niedokładnego pomiaru wpływu SNP na ryzyko choroby, w szczególności, jeśli SNP wykazują działanie tylko podczas interakcji z innymi SNP, ponieważ wielowariantowa struktura danych jest ignorowana. Do innych częstych problemów w badaniach nad SNP należy: losowe wybierane SNP z literatury do analiz, ograniczenie się do porównania częstości występowania bez odniesienia się do danych klinicznych oraz brak wykonania badań czynnościowych. Wpływ SNP na ryzyko choroby jest często umiarkowany i pomocne jest rozważenie zestawów SNP tego samego genu lub ścieżki sygnałowej. Przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska w znacznym stopniu adresuje ograniczenia badań SNP, a poruszana w niej tematyka jest bardzo aktualna i dotyka istotnego klinicznie problemu indywidualizacji odpowiedzi na leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego przy użyciu leków immunomodulujących.

Celem pracy było określenie wpływu SNP genu *cereblon (CRBN)* na skuteczność leczenia lenalidomidem u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym. *Cereblon* został określony jako cel przeciwnowotworowego działania leków immunomodulujących, do

Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Lublin 20-093
ul. Chodzki 4a
tel. 817564811
fax. 817564813
Kierownik:
Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos



Experimental Hematooncology
Department
Medical University
of Lublin
20-093 Lublin, POLAND
4a Chodzki St.
tel. +48 817564811
fax. +48 817564813
Head:
Prof. Krzysztof Giannopoulos

których należy lenalidomid. Białko CRBN tworzy z trzema innymi białkami – DDB1 (DNA binding protein 1), CUL4 (Cullin-4) i Roc1 (RING finger protein), kompleks ligazy ubikwitynowej E3, który pełni istotną rolę w regulacji cyklu komórkowego, embriogenezy i kancerogenezy poprzez wpływ na procesy naprawy DNA, replikacji i transkrypcji. Ostatnio wykazano, że lenalidomid wiąże się i hamuje ligazę ubikwitynową poprzez wiązanie z cereblonem. Powoduje to degradację w proteasomie dwóch swoistych czynników transkrypcyjnych limfocytów B, białek 1 i 3 z rodziny palców cynkowych Ikaros (IKZF1 i IKZF3). Wykazano, że utrata IKZF1 i IKZF3 jest zarówno konieczna, jak i wystarczająca dla efektu terapeutycznego lenalidomidu, tłumacząc jego działanie przeciwnowotworowe i teratogenne.

Metodyka rozprawy doktorskiej jest nowoczesna, a badania wykonano w dużej grupie chorych. Metoda wyboru SNP wykorzystywała selekcjonowanie grupy SNP znakujących haplotypy (ang. *tagging SNPs*, *tSNPs*). Żaden z wybranych SNP nie był dotychczas badany w odniesieniu do ryzyka zachorowania na szpiczaka plazmocytowego lub wpływu na rokowanie, co stanowi o oryginalności przeprowadzonych badań. W celu detekcji rodzajów alleli dla poszczególnych tSNPs w analizowanych próbkach DNA zastosowano metodę qPCR z sondami fluorescencyjnymi typu TaqMan. Wyniki uzupełniono licznymi analizami bioinformatycznymi, min.: HaploReg i RegulomeD, które zostały użyte do określenia potencjału regulacyjnego regionu w pobliżu każdego z istotnych w badaniu SNP oraz model GTEx celem identyfikacji potencjalnych powiązań między SNP a poziomami ekspresji pobliskich genów. Ważnym, praktycznym elementem analiz było odniesienie się do charakterystyki klinicznej chorych. Do najważniejszych wyników należy wykazanie, że jeden z tSNP (*CRBN* rs1705814T>C) był związany z istotnie statystycznie z krótszym czasem do progresji choroby (OR=2.49; 95%CI 1.31-4.74; p=0.0054). Autorka określiła również, że posiadanie alleli badanych tSNPs - rs1714327G>C genu *TRNT1* i rs1705814T>C genu *CRBN* były istotnie związane z niższym prawdopodobieństwem osiągnięcia co najmniej PR na terapię opartą na lenalidomidzie. Uzyskane wyniki są oryginalne i mogą przysłużyć się do indywidualizacji leczenia chorych na szpiczaka plazmocytowego.

Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Lublin 20-093
ul. Chodzki 4a
tel. 817564811
fax. 817564813
Kierownik:
Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos



Experimental Hematooncology
Department
Medical University
of Lublin
20-093 Lublin, POLAND
4a Chodzki St.
tel. +48 817564811
fax. +48 817564813
Head:
Prof. Krzysztof Giannopoulos

Podsumowując uważam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 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. 5 z późn. zm.). Wnoszę do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Elżbiety Iskierki-Jażdżewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz wyróżnienie tej pracy ze względu na wysoki poziom merytoryczny oraz uzyskanie unikalnych wyników, które mogą zostać opublikowane w czasopiśmie z dobrym *impact factor*.

Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos
kierownik
Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
lekarz kierujący
Oddział Hematologiczny
Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej