

Łódź, 10.09.2019 r.

dr hab. Anita Krokosz, prof. nadzw. UŁ
Katedra Biofizyki Molekularnej
Wydział Biologii i Ochrony Środowiska
Uniwersytet Łódzki

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. med. **Pawła Kopki**
p.t. „Ocena eryptozy i wybranych parametrów stresu oksydacyjnego u chorych
na czerwienicę prawdziwą i nadpłytkowość samoistną”
wykonanej w Zakładzie Zaburzeń Hemostazy Katedry Hematologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi pod kierunkiem prof. dr. hab. n. med. Krzysztofa
Chojnowskiego i promotora pomocniczego: dr n. biol. Pauliny Sicińskiej

Czerwieńca prawdziwa i nadpłytkowość samoistna to rzadkie choroby nowotworowe szpiku kostnego wywodzące się z nadprodukcji klonalnej jednej lub kilku krwiotwórczych linii komórkowych. Należą do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych wywodzących się ze zmutowanej hematopoetycznej komórki macierzystej. Etiologia obydwu chorób pozostaje nieznana, jednak za czynnik bezpośrednio odpowiedzialny za rozwój zarówno czerwienicy prawdziwej jak nadpłytkowości samoistnej odpowiedzialne są specyficzne mutacje somatyczne. Najczęstsza z nich dotyczy genu kinazy tyrozynowej JAK2, szczególnie eksonu 14 (mutacja V617F). Wszyscy z 24 pacjentów z czerwienicą prawdziwą badanych w ramach niniejszej pracy doktorskiej wykazywało mutację JAK2V617F, natomiast wśród 37 pacjentów z nadpłytkowością samoistną mutację JAK2V617F stwierdzono u 18 pacjentów. Pod tym względem grupy badane dobrane są prawidłowo, gdyż wśród osób z czerwienicą prawdziwą aż w >95% przypadków za rozwój choroby odpowiedzialna jest mutacja eksonu 14 genu JAK2. Wśród pacjentów z nadpłytkowością samoistną tylko około 50-60% osób posiada tę mutację.

Przedstawiony do oceny manuskrypt ma prawidłową dla prac doświadczalnych konstrukcję. Zawiera niezwykle rozbudowaną część teoretyczną wprowadzającą czytelnika w zagadnienia zarówno kliniczne jak też biochemię erytrocytów oraz mechanizmy obrony antyoksydacyjnej w nich występujące. Podane są założenia i cele pracy, zastosowane metody badawcze, w tym statystyczne, szczegółowo opisane wyniki doświadczeń, dyskusja tych wyników, wnioski, streszczenia pracy w jęz. polskim i angielskim, spisy tabel, rycin, wykorzystanych skrótów oraz spis piśmiennictwa.

Doktorant przedstawił w rozprawie zależności pomiędzy intensywnością eryptozy a poziomem stresu oksydacyjnego w erytrocytach pochodzących od chorych na czerwienicę prawdziwą i nadpłytkowość samoistną. Ponadto, zbadał czy terapia hydroksymocznikiem modyfikuje intensywność eryptozy i status redoks erytrocytów. W pracy został także przeanalizowany wpływ mutacji JAK2V617F oraz wystąpienie powikłań zakrzepowo-zatorowych na poziom stresu oksydacyjnego i stopień nasilenia eryptozy.

Wyniki uzyskane przez Pana Pawła Kopkę są cenne, gdyż mogą okazać się przydatne w poszukiwaniu nowych kierunków leczenia erytrocytozy w przebiegu nowotworów mieloproliferacyjnych bazujących na indukcji eryptozy w celu usunięcia nadmiaru erytrocytów.

Bardzo sprawnie przeprowadzona jest dyskusja pracy. Wskazuje na doskonałą znajomość przez Pana P. Kopkę światowej literatury dotyczącej tematyki pracy. Zwraca także uwagę wiele aspektów interpretacji uzyskanych wyników. Możemy poznać interpretację interdyscyplinarnego naukowca w zakresie hematologii, biochemii, biofizyki, ale także lekarza – klinicysty.

Z obowiązku recenzenta mam też kilka niewielkich uwag, nie zmieniających mojej wysokiej oceny całej pracy.

Moim zdaniem, omówienie wyników dotyczących eryptozy i morfologii erytrocytów u chorych nieleczonych i leczonych hydroksymocznikiem w tych samych rozdziałach, tak jak zestawiono je na rycinach, ułatwiłoby czytanie i możliwość porównania uzyskanych wyników. Taka sama uwaga dotyczy wybranych parametrów stresu oksydacyjnego i obrony antyoksydacyjnej.

Na stronie 55, w Tabeli 2 nie podano liczebności grupy kontrolnej. Jaki jest tego powód? Czy osoba/osoby z hematokrytem 33%, średnim stężeniem hemoglobiny we

krwi 7,5 g/dL powinny być w grupie kontrolnej? Parametry te są poniżej normy dla osoby zdrowej (kobiety).

Niektóre sformułowania w pracy są skrótem myślowym lub zastosowano żargon laboratoryjny, np.:

str. 45 „Komórki zmienione nowotworowo w porównaniu ze zdrowymi...” – komórki są prawidłowe, nie zdrowe;

str. 48 „Pomiar morfologii krwi obwodowej wykonywany był...” – lepiej: Badanie morfologiczne krwi wykonywano;

str. 76 „Wyniki dotychczasowych badań nad stanem redoks chorych na PV i ET, poza nielicznymi wyjątkami, jednoznacznie wskazują na obecność stresu oksydacyjnego w obu nowotworach.” – lepiej: Wyniki (..) wskazują na podwyższony poziom stresu oksydacyjnego u chorych na czerwienicę prawdziwą i nadpłytkowość samoistną.

Podsumowując, przedstawiona do oceny rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, potwierdza umiejętność samodzielnego prowadzenia przez lek. Pawła Kopkę pracy naukowej i wykazuje jego ogólną wiedzę teoretyczną w dyscyplinie nauki medyczne.

Wobec powyższego stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Pawła Kopki 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. 2003, Nr 65, poz. 595, z późniejszymi zmianami) i wnoszę o dopuszczenie Pana lek. Pawła Kopki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



