

## RECENZJA

### **rozprawy doktorskiej lek. med. Justyny Roszkiewicz pt. „Ocena wpływu polimorfizmów genetycznych na efekt leczenia metotreksatem u dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów”**

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest najczęstszą chorobą reumatyczną wieku rozwojowego precyzyjnie zdefiniowaną przez Międzynarodową Ligę Stowarzyszeń Reumatologicznych (*ang. International League of Associations for Rheumatology, ILAR*) jako heterogenna grupa zapaleń stawów trwających powyżej 6 tygodni oraz rozpoczynających się przed ukończeniem szesnastego roku życia dziecka. Pomimo precyzyjnego określenia istoty tej choroby oraz dokładnie ustalonych kryteriów diagnostycznych rozpoznawanie MIZS, a tym bardziej leczenie, przysparza wielu problemów nawet bardzo doświadczonym specjalistom w dziedzinie reumatologii. W efekcie obserwujemy nierzadko tragedię wielu dzieci i ich rodziców oczekujących harmonijnego dojrzwania i wchodzenia w wiek dorosły swoich pociech. Podstawową przyczyną niepowodzeń terapeutycznych jest oczywiście nieznaną etiologią, co uniemożliwia leczenie przyczynowe MIZS, a także innych chorób reumatycznych. Ważne są zatem wszelkie próby poszukiwania skutecznego leczenia, które włączone na jak najwcześniejszym etapie mogłyby zahamować postęp tej strasznej choroby. W działania te doskonale wpisuje się rozprawa doktorska lek.med. Justyny Roszkiewicz pt. „Ocena wpływu polimorfizmów genetycznych na efekt leczenia metotreksatem u dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów” przedstawiająca możliwości

jak najefektywniejszego wykorzystania metotreksatu (MTX), leku modyfikującego przebieg choroby włączanego w terapii w pierwszej kolejności i stanowiącego ewentualną bazę do stosowania bardziej agresywnych metod leczenia z użyciem leków biologicznych lub inhibitorów kinaz JAK. Jak pokazują wieloletnie obserwacje kliniczne znaczący odsetek chorych, według niektórych źródeł nawet do 50%, nie osiąga oczekiwanego efektu po leczeniu MTX lub ma problemy z tolerancją dawki terapeutycznej. Dzięki rozwojowi farmakogenetyki jesteśmy coraz bliżej wyjaśnienia przyczyny tego zjawiska. Okazało się, że za odpowiedź terapeutyczną na lek odpowiedzialna jest w 90% zmienność międzyosobnicza w ludzkim genomie wynikająca z polimorfizmu pojedynczego nukleotydu (*ang. single nucleotide polymorphism, SNP*). Dowody potwierdzające tę tezę pochodzą niestety głównie z badań przeprowadzonych u dorosłych chorych na RZS, a wyniki badań u dzieci z MIZS są nieliczne i na ogół niejednoznaczne. Praca doktorantki jest zatem ważnym elementem przyczyniającym się do zniwelowania tej nierównowagi.

Na rozprawę doktorską składają się 4 publikacje:

- **Roszkiewicz J, Smolewska E.** In the Pursuit of Methotrexate Treatment Response Biomarker in Juvenile Idiopathic Arthritis - Are We Getting Closer to Personalized Medicine? *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(4):19. doi:10.1007/s11926-017-0646-8. [IF 3,079, 30 pkt. MNiSW]
- **Roszkiewicz J, Swacha Z, Smolewska E.** Prefilled pen versus prefilled syringe: a pilot study evaluating two different methods of methotrexate subcutaneous injection in patients with JIA. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020;18(1):64. doi:10.1186/s12969-020-00455-4. [IF 2,595, 70 pkt. MNiSW]
- **Roszkiewicz J, Michałek D, Ryk A, Swacha Z, Szmyd B, Smolewska E.** The impact of single nucleotide polymorphisms in *ADORA2A* and *ADORA3* genes on the early response to methotrexate and presence of therapy side effects in children with juvenile idiopathic arthritis – results

of a preliminary study. *Int J Rheum Dis*. 2020;00:1-9. doi: 10.1111/1756-185X.13972. [IF 1,98, 70 pkt. MNiSW]

- Roszkiewicz J, Michałek D, Ryk A, Swacha Z, Szmyd B, Smolewska E. *SLCO1B1* Variants as Predictors of Methotrexate – Related Toxicity in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. [artykuł przyjęty do publikacji w *Scandinavian Journal of Rheumatology* – IF 3,025, 100 pkt. MNiSW]

We wszystkich pracach doktorantka jest pierwszą autorką, a łączna punktacja cyklu wynosi **IF 10,68** oraz **270 punktów MNiSW**.

Publikacja I ma charakter poglądowy. Jej celem było usystematyzowanie dotychczasowej wiedzy o wpływie polimorfizmów genetycznych na efekt leczenia MTX u pacjentów z MIZS.

Publikacja II to praca oryginalna, której celem było porównanie dwóch dostępnych na rynku metod podaży podskórnego MTX, ampułkostrzykawki i pena, pod kątem preferencji terapeutycznych pacjentów i ich rodziców oraz częstości występowania objawów niepożądanych terapii.

Publikacja III to praca oryginalna. Jej celem była ocena wpływu SNP w genach kodujących receptory adenozyliny A2A (*ADORA2A*, rs2236624, rs2298383) oraz 3 (*ADORA3*, rs3393) na efekt terapeutyczny MTX w MIZS oraz obecność efektów ubocznych stosowanej terapii.

Czwarta publikacja cyklu to również praca oryginalna, dotycząca oceny wpływu SNP (rs4149056, rs2306283) w obrębie genu członka rodziny transporterów anionów organicznych 1B1 (*ang. solute carrier organic anion transporter family member 1B1, SLCO1B1*) na odpowiedź terapeutyczną i obecność efektów ubocznych leczenia MTX u dzieci z MIZS.

Pełna realizacja założonych przez doktorantkę celów wymienionych wyżej publikacji pozwoliła na sformułowanie następujących wniosków:

- u pacjentów z MIZS zmienność genetyczna ma wpływ na efekt terapeutyczny oraz występowanie objawów niepożądanych związanych z leczeniem MTX,
- po potwierdzeniu uzyskanych wyników na większych grupach chorych z MIZS, SNP rs2236624 *ADORA2A* i rs4149056 *SLCO1B1* mogą zostać czynnikami ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych związanych z podażą MTX,
- SNP rs3393 *ADORA3* to potencjalny marker niższej aktywności choroby i lepszej odpowiedzi terapeutycznej,
- podskórny MTX stosowany w formie pena jest preferowaną metodą podażą tej substancji czynnej u pacjentów z MIZS.

### **Podsumowanie**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Justyny Roszkiewicz pt. „Ocena wpływu polimorfizmów genetycznych na efekt leczenia metotreksatem u dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów” całkowicie spełnia wymogi pracy na stopień doktora nauk medycznych. Jej recenzja, to przyjemna formalność z racji tej, że składa się na nią cykl prac już z recenzowanych. Wysoka punktacja czasopism i tym samym zasięg światowy publikacji skłania do ich bardzo wysokiej oceny.

Zwracam się zatem do Pani Dziekan Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o **dopuszczenie kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego**. Uważam ponadto, że **pracę można uznać za wyróżniającą się**.

Prof.zw.dr hab. n.med. Włodzimierz Samborski