



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 14 lipca 2021 r

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej magister inżynier Olgi Sokołowskiej

**Ocena potencjału przeciwnowotworowego białka stymulującego geny dla interferonów (STING)
– białka adaptorowego uczestniczącego w indukcji nieswoistej odpowiedzi immunologicznej**

Zgodnie z uchwałą Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego 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. Sprawia to, że mimo coraz szerszej wiedzy dotyczącej biologii tej choroby i wprowadzaniu coraz nowszych leków wygenerowana oporność zawsze prowadzi do niepowodzenia terapii. Poszukiwanie zatem nowych technologii walki z chorobą czy to mających inny punkt uchwytu czy to zwiększających aktywność przeciwszpiczakową dostępnych leków jest ciągle pożądane. Podstawowymi lekami stosowanymi w terapii szpiczaka są inhibitory proteasomów z powodzeniem stosowane na każdym etapie terapii. Dotychczas zarejestrowane są trzy cząsteczki z tej grupy: bortezomib, iksazomib oraz karfilozomib. Bortezomib zarejestrowany najwcześniej jest jednocześnie najszerzej stosowanym inhibitorem proteasomów – zwłaszcza w czasie terapii pierwszoliniowej. Uzyskanie jak najgłębszej redukcji masy nowotworu w tej fazie choroby ma daleko idące konsekwencje rokownicze – im głębsza jest odpowiedź tym czas całkowitego przeżycia jest dłuższy. Jest to lek o dobrym profilu toksyczności i wysokiej

skuteczności przeciwszpiczakowej, jednak niepowodzenia terapii zdarzają się relatywnie często. Stąd zwiększenie potencjału przeciwnowotworowego bortezomibu może mieć znaczenie praktyczne i poprawić wyniki terapii przeciwszpiczakowej w perspektywie globalnej. Osobnym zagadnieniem jest przełamanie nabytej oporności na inhibitory proteasomów co z klinicznego punktu widzenia stanowi problem jeszcze istotniejszy. Z tej perspektywy temat podjęty przez doktorantkę jest niezmiernie ważny i aktualny.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska mgr inż. Olgi Sokołowskiej obejmuje 144 strony. Rozprawa zawiera, zgodnie z przyjętymi standardami: wstęp, cel badań, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, oraz piśmiennictwo zebrane w 10 rozdziałów.

We „Wstępie” doktorantka szczegółowo przedstawiła funkcje biologiczne białka STING, które jest przedmiotem rozprawy doktorskiej oraz jego aktywność i rolę w procesie aktywacji immunologicznej oraz potencjalne znaczenie w modulowaniu szpiczaka plazmacytowego. We „Wstępie” Doktorantka szeroko opisuje także patogenezę, czynniki rokownicze oraz strategie terapii szpiczaka plazmacytowego oraz wskazuje potencjalne możliwości wykorzystania wiedzy o roli białka STING. Wstęp stanowi znakomite i wyczerpujące wprowadzenie do analizy wyników przedstawionych w pracy.

Podstawowym celem pracy było zbadanie działania przeciwszpiczakowego połączenia bortezomibu i agonisty STING. Cel został przedstawiony w sposób opisowy i niepotrzebnie zawiera wyjaśnienie zasadności podejmowanych doświadczeń. Lepsze w moim odczuciu byłoby opisanie tych treści raczej we wstępie lub w osobnym rozdziale opisującym założenia pracy.

W rozdziale „Materiał i metody” Doktorantka bardzo szczegółowo i z wielką starannością opisała techniki użyte w trakcie realizacji badań. Doktorantka wykorzystwała szeroki zakres metod obejmujących m.in.: RT PCR, Western blot, cytometrię przepływową co wskazuje na dojrzały warsztat badawczy. Na uwagę zasługuje fakt, że badania zostały przeprowadzone nie tylko na liniach komórkowych, ale także na materiale od pacjentów. Metodyka badań została opisana w sposób staranny i szczegółowy. Spełnia ona kryteria dobrej praktyki klinicznej i diagnostycznej.

Wyniki autorka przedstawiła w sposób niezmiernie staranny dokumentując je licznymi tabelami, wykresami oraz zdjęciami. Na pochwałę zasługują obrazy Western blot o bardzo dobrej jakości technicznej. Badania stanowią ciąg strategii badawczej mającej na celu wykazanie potencjalnej zasadności łączenia agonistów STING z bortezomibem. Hipoteza badawcza została potwierdzona w warunkach in vitro na liniach komórkowych i stanowi

uzasadnioną podstawę do podjęcie prac na materiale od chorych i docelowo badań klinicznych. Analizę 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 agonistów STING w zwiększaniu aktywności przeciwszpiczakowej inhibitora proteasomów. Należy pochwalić krytyczny komentarz dotyczący wyników analizy i konieczność walidacji uzyskanych rezultatów. Świadomość ograniczeń prowadzonych badań świadczy o dużej dojrzałości badawczej. Sam proces badawczy zaplanowany z dużą starannością wykorzystywał szeroki zakres metod jest bez zarzutu, aczkolwiek brakuje mi porównania ekspresji STING u zdrowych ludzi (wykazano to tylko u pacjentów ze szpiczakiem). Jestem świadomy trudności uzyskania materiału biologicznego od pacjentów niechorujących na szpiczaka, ale istotnie zwiększyłoby to wartość badawczą pracy. Z drugiej strony odczuwam pewien brak poruszenia zagadnienia roli agonistów STING w komórkach opornych na bortezomib. Wykazanie przywrócenia wrażliwości na bortezomib lub inne inhibitory proteasomów byłoby znaczącym osiągnięciem badawczym. Uwagi te w żadnej mierze nie ujmują ciekawym i ważnym badaniom przeprowadzonym przez Doktorantkę i są raczej wskazówką do dalszych planów badawczych. Badania przeprowadzone przez Doktorantkę otwierają drogę do prowadzenia dalszych doświadczeń i poszerzania wiedzy dotyczącej białka STING w terapii szpiczaka plazmocytoowego.

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 plazmocytoowego. Zaletą doboru piśmiennictwa jest jego nowoczesność, gdyż większość cytowań pochodzi z ostatnich lat.

W pracy nie znalazłem istotnych błędów edytorskich. 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 samodzielnej pracy badawczej.

Podsumowując, rozprawa jest oryginalnym dorobkiem autorki; spełnia metodologiczne, strukturalne i merytoryczne wymogi stawiane pracom na stopień naukowy doktora. Pracę oceniam pozytywnie i wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie magister inżynier Olgę Sokołowską do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wnoszę również o wyróżnienie pracy ze względu na bardzo dobry warsztat doktorantki.

Dr hab. n. med. Dominik Dytfeld

