

Akceptuję
HJ

Poznań, dnia 03.06.2013r.

Ocena
rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Romiszewskiej
pt. „Wpływ mutacji genów *JAK* na przebieg kliniczny i rokowanie ostrych
białaczek limfoblastycznych u dzieci ”
przygotowana na prośbę Rady Dyscyplin Nauk Medycznych
Uniwersytetu Medycznego w Warszawie

Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL) jest najczęściej występującym nowotworem w populacji dziecięcej z 5-letnim przeżyciem wolnym od niekorzystnych zdarzeń przekraczającym 90%. Ogromny postęp w leczeniu ALL na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat jest efektem stosowania wielolekowych schematów chemioterapii oraz optymalizacji leczenia w oparciu o nowoczesną diagnostykę i stratyfikację pacjentów do grup ryzyka polegającą na „dopasowaniu” terapii do indywidualnego pacjenta. U 10-20% dzieci z ostrymi białaczkami dochodzi niestety do rozwoju postaci opornych i nawrotowych, w których wyniki terapii są niezadawalające. Stąd nieustanna potrzeba poszukiwania nowych czynników prognostycznych pozwalających dalej optymalizować leczenie, co przełoży się bezpośrednio na długoletnie przeżycie pacjentów wolne od nawrotu choroby. W obliczu tego problemu temat rozprawy na stopień doktora nauk medycznych przygotowany przez Panią lek. Magdalenę Romiszewską pt. „Wpływ mutacji genów *JAK* na przebieg kliniczny i rokowanie ostrych białaczek limfoblastycznych u dzieci” będący analizą częstości występowania i rodzaju mutacji *JAK* u dzieci z BCP-ALL z nadekspresją *CRLF2* oraz wpływu tych mutacji na przebieg kliniczny, odpowiedź na stosowane leczenie, uzyskanie remisji i przeżycie tych chorych, jest bardzo ważny i aktualny, a z punktu widzenia klinicysty niezwykle istotny.

Praca doktorska Pani lek. Magdaleny Romiszewskiej obejmuje 149 stron, na które składa się 9 typowych rozdziałów wzbogaconych o 28 tabel i 36 rycin. Praca została przygotowana niezwykle starannie pod względem edytorskim. Ryciny, wykresy oraz tabele są czytelne i przejrzyste.

We „Wstępie” będącym zarazem przeglądem piśmiennictwa, Doktorantka charakteryzuje czynniki prognostyczne w ALL ze szczególnym uwzględnieniem zmian genetycznych. Wyjaśnia związek pomiędzy obecnością mutacji w genach *CRLF2*, *JAK* oraz *IKZF1* a złą odpowiedzią na leczenie, złym rokowaniem oraz zwiększonym ryzykiem nawrotu choroby. We wstępie zabrakło mi przedstawienia najnowszej klasyfikacji ostrych białaczek opublikowanych w Blood w 2022 roku - (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35767897/>). Pomimo, że Doktorantka przedstawiła charakterystykę podtypów BCP ALL według nieaktualnej klasyfikacji WHO z 2016 roku, opisała je z niezwykłą starannością, bardzo szczegółowo i obszernie wykazując się ogromną wiedzą oraz zrozumieniem problemu. Nie umniejsza to również faktu, że Doktorantka we wstępie wprowadziła nas w problematykę stanowiącą założenie jej badań i skoncentrowała uwagę na tematyce swojej pracy.

Cele pracy zostały sformułowane w sposób jasny i zrozumiały w postaci 6 celów szczegółowych.

W rozdziale „Materiał i Metody” Doktorantka charakteryzuje grupę badaną, na którą składa się 432 dzieci z 14 ośrodków hematologii dziecięcej w Polsce rozpoznanych i leczonych z powodu BCP ALL w latach 2011-2016. Metodyka badań została opisana starannie i zrozumiale, analizy i testy statystyczne zastosowane właściwie, a całość badań uzyskała pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

W rozdziale „Wyniki” Doktorantka szczegółowo przedstawia poszczególne składowe badania – obecność nadekspresji *CRLF2* u 6,7% pacjentów, co interesujące – że aż 33% stanowią dzieci z zespołem Downa. Mutacje *JAK* zostały zidentyfikowane u 27,6% chorych z nadekspresją *CRLF2*, istotnie częściej u starszych chłopców, jak również obecne były częściej u chorych z pierwotnym zajęciem ośrodkowego układu nerwowego. Wykazano znamienne różnice w zakresach wartości MRD15 pomiędzy grupami *CRLF2*-, *JAK2*- i *JAK2*+, *CRLF2*- i *CRLF2*+, jak również pomiędzy *CRLF2*- i *JAK2*-. Nie odnotowano różnic w czasie przeżycia wolnym od niekorzystnych zdarzeń w analizowanych grupach.

Jestem pod wrażeniem zaplanowania koncepcji i sposobu przedstawienia tak obszernych wyników przez Doktorantkę, Moją szczególną uwagę zwróciło

uporządkowane i czytelne ich przedstawienie, zarówno w formie graficznej, jak i tabelarycznej. Doktorantka tym samym wykazała się umiejętnością samodzielnego rozwiązania problemu naukowego.

W rozdziale „Dyskusja” Doktorantka niezwykle dogłębnie omawia wyniki własnych badań w odniesieniu do analiz innych autorów, opublikowanych głównie w ostatnich latach. Rozdział ten stanowi wyraz dużej wiedzy teoretycznej i kompetencji Doktorantki, zrozumienia przeprowadzonych badań i ich krytycznej analizy w stosunku do prac innych grup badawczych. Autorka trafnie odnosi się do znaczenia otrzymanych wyników dla praktyki klinicznej, które mogą przyczynić się do bardziej precyzyjnej stratyfikacji pacjentów do poszczególnych grup ryzyka oraz spersonalizowania terapii. Doktorantka dodatkowo zwraca uwagę, że w dalszym etapie konieczna będzie ocena skuteczności zastosowania inhibitorów szlaku JAK-STAT u tych pacjentów i ich wpływu na możliwość zmniejszenia toksyczności standardowej chemioterapii, jak również zmniejszenia ryzyka występowania niekorzystnych zdarzeń.

Doktorantka właściwie weryfikuje hipotezy badawcze oraz podsumowuje swoją rozprawę dziewięcioma wnioskami, które z pominięciem pierwszych trzech, zostały poprawnie sformułowane i wynikają z przeprowadzonych badań oraz korelują z przedstawionymi na początku pracy celami. Wnioski mają przede wszystkim bardzo dużą wartość kliniczną i nie wskazują jednoznacznie na to, aby pacjenci z mutacjami *JAK2* charakteryzowali się określonymi cechami klinicznymi, które mogłyby ich identyfikować już na wstępnym etapie leczenia, a także, aby mutacje *JAK2* miały istotny wpływ na skuteczność leczenia, rokowanie i przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń.

Doktorantka jest świadoma ograniczeń swoich badań, co wyraża stwierdzeniem, żeby określić rzeczywisty wpływ tych mutacji na przebieg kliniczny i rokowanie BCP-ALL u dzieci, konieczne jest właściwy dobór pacjentów oraz przeprowadzenie badań na dużo większej populacji pacjentów.

Rozdział „Piśmiennictwo” obejmuje 152 pozycje, które stanowią szeroki przegląd literatury dotyczącej omawianej tematyki i zostały przez Doktorantkę dobrane zgodnie z poruszaną problematyką. W moim przekonaniu wartość pracy, a szczególnie prowadzonej dyskusji, podniosłoby zwiększenie odsetka publikacji z ostatnich dwóch lat prezentujących najbardziej aktualną wiedzę w poruszanej tematyce.

Rozprawę doktorską uzupełniają zwarte i przejrzyste streszczenia w języku polskim oraz angielskim.

Praca napisana jest poprawną polszczyzną. Drobne potknięcia stylistyczne i edytorskie są nieliczne i dowodzą samodzielności wykonanej pracy. Doktorantka wykazała się umiejętnością poprawnego formułowania i rozwiązania aktualnego problemu badawczego, uzyskała interesujące i praktycznie ważne wyniki oraz przedstawiła dobrą znajomość problematyki prowadzonych badań. Doktorantka osiągnęła zamierzone cele, dając dowód umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Przeprowadzone przez Doktorantkę badania i uzyskane wnioski, co chciałabym podkreślić bardzo wyraźnie, mają ogromne znaczenie praktyczne i są niezwykle interesujące i ważne z punktu widzenia rokowania oraz planowania leczenia u pacjenta z ALL.

Podsumowując, rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z póź. zm.) w związku z art.179 ust.1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.). Przedstawioną rozprawę doktorską oceniam pozytywnie i proszę Wysoką Radę Dyscyplin Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Warszawie o dopuszczenie Pani Magdaleny Romiszewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Derwich

Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej

Instytutu Pediatrii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Prof. dr hab. med. KATARZYNA DERWICH
SPECJALISTA PEDIATRII
SPECJALISTA ONKOLOGII I HEMATOLOGII DZIECIĘCEJ
SPECJALISTA TRANSPLANTOLOGII KLINICZNEJ
6738405