

PAN - Instytut Immunologii
Wpł. dnia 25-04-2022
L.dz. 111



UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Kałwak
Kierownik Katedry i Kliniki Transplantacji Szpiku,
Onkologii i Hematologii Dziecięcej
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
ul. Borowska 213, 50-368 Wrocław

Wrocław 25.04.2022

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

mgr inż. Piotra Łaciny

pt.: „***Czynniki związane z metabolizmem energetycznym jako potencjalne biomarkery w nowotworach hematologicznych***”

Głównym celem przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej mgr inż. Piotra Łaciny było zbadanie polimorfizmów genów kodujących związanych z metabolizmem energii cząsteczki BSG i MCT1, a także formy rozpuszczalnej BSG, jako potencjalnych biomarkerów w nowotworach układu krwiotwórczego: szpiczaku plazmocytowym i w ostrej białaczce szpikowej. Cel pracy należy uznać za nowatorski, ponieważ większość badań nad ekspresją BSG skupia się na nowotworach litych, natomiast stosunkowo niewiele wiadomo na jej temat w nowotworach układu krwiotwórczego. Dotychczasowe badania pokazały, że BSG ma istotne znaczenie w szpiczaku plazmocytowym: ekspresja BSG jest podwyższona w komórkach nowotworowych na poziomie mRNA i białka, a wzrost ekspresji koreluje z

progresją choroby. Inne badania wykazały ponadto potencjalną nadekspresję BSG w komórkach ostrej białaczki szpikowej, kolejnego nowotworu układu krwiotwórczego związanego z mikrośrodowiskiem szpiku kostnego. Badania dotyczące BSG opisują jednak głównie jej dominującą w komórkach formę transbłonową, a znaczenie formy rozpuszczalnej sBSG jest jednak nieznane, co tym bardziej zwiększa wartość przedstawionej mi do recenzji rozprawy.

Realizacja ambitnego celu doktoranta została podzielona na trzy części, opisane w kolejnych trzech publikacjach naukowych:

1. **Łacina P**, Butrym A, Mazur G, Bogunia-Kubik K. *BSG and MCT1 Genetic Variants Influence Survival in Multiple Myeloma Patients*. *Genes*. 2018; 9(5):226 (IF=3.331, pkt MEiN=100).
2. **Łacina P**, Butrym A, Turlej E, Stachowicz-Suhs M, Wietrzyk J, Mazur G, Bogunia-Kubik K. *BSG (CD147) Serum Level and Genetic Variants Are Associated with Overall Survival in Acute Myeloid Leukaemia*. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(2):332 (IF=4.242, pkt MEiN=140).
3. **Łacina P**, Butrym A, Frontkiewicz D, Mazur G, Bogunia-Kubik K. *Soluble CD147 (BSG) as a Prognostic Marker in Multiple Myeloma*. *Current Issues in Molecular Biology*. 2022; 44(1):350-359 (IF=2.081, pkt MEiN=70).

Co niezwykle cenne, badania te zostały wykonane w ramach projektu PRELUDIUM 15 Narodowego Centrum Nauki pt. „Określenie roli ekspresji basiginy w rozwoju szpiczaka mnogiego i ostrej białaczki szpikowej” kierowanego przez młodego, acz bardzo zdolnego doktoranta - Piotra Łacinę. We wszystkich publikacjach doktorant jest pierwszym autorem, a promotor – znakomity naukowiec – Prof. dr hab. Katarzyna Bogunia-Kubik – ostatnim autorem. Udział doktoranta jest niepodważalny przy tworzeniu publikacji i wynosi, zgodnie z deklaracjami, od 60 do 70%. Wszystkie prace zostały opublikowane w międzynarodowych indeksowanych czasopismach naukowych o bardzo wysokim łącznym współczynniku wpływu 9,654. Warto dodać, że mimo młodego wieku sumaryczny współczynnik wpływu wszystkich prac doktoranta przekracza 50, co jest, godnym podziwu, osiągnięciem.

Metodyka badań prowadzonych w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu pod opieką Prof. dr hab. Boguni-Kubik jest

doskonała. Kolejne prace stanowią częściowo kontynuację i rozwinięcie wcześniejszych badań, co razem daje spójność dla analizy wyników i wyciągania odpowiednich wniosków.

W pierwszej publikacji (Łacina et al., Genes 2018) doktorant dokonał wyboru wariantów genetycznych BSG i MCT1 o potencjalnym znaczeniu funkcjonalnym oraz sprawdził ich związek z ryzykiem choroby, przeżyciem oraz odpowiedzią na leczenie u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. Wyniki uzyskane przez doktoranta pokazały po raz pierwszy, że polimorfizm genów kodujących BSG i MCT1 może być markerem przeżycia u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Warto podkreślić, że SNP rs4919859 w genie BSG został po raz pierwszy opisany w przedstawionej mi do oceny publikacji.

W drugiej publikacji (Łacina et al., J Clin Medicine 2022) doktorant potwierdził nadekspresję BSG i MCT1 w ostrej białaczce szpikowej oraz przeprowadził analizę wybranych wcześniej wariantów genetycznych BSG/MCT1 i stężenia formy rozpuszczalnej BSG jako potencjalnych markerów przeżycia w tej chorobie.

W związku z potwierdzeniem znaczenia BSG w ostrej białaczce szpikowej, w dalszej części pracy doktorant skupił się nad formą rozpuszczalną tego białka jako potencjalnym markerem białaczki wykrywany w surowicy: stężenie sBSG było wyższe u pacjentów z AML niż u osób zdrowych, a także wysokie stężenie sBSG związane było z krótszym przeżyciem u pacjentów.

W trzeciej publikacji (Łacina et al., Current Issues in Molecular Biology 2022) doktorant przedstawił analizę znaczenia ekspresji formy rozpuszczalnej BSG u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, jako potencjalnego biomarkera w tej jednostce chorobowej. Podobnie jak w przypadku ostrej białaczki szpikowej, pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym charakteryzowali się wyższym stężeniem sBSG niż osoby zdrowe, a ponadto pacjenci z bardziej zaawansowaną chorobą odznaczali się wyższym stężeniem sBSG niż pacjenci w niższych stadiach oraz osoby zdrowe. Wyniki te, zdaniem doktoranta, sugerują, że stężenie sBSG może być związane z progresją choroby.

Analiza wieloczynnikowa oparta o model proporcjonalnego hazardu Coxa uwzględniająca wiek, poziom β_2 -mikroglobuliny i kreatyniny, stadium ISS i terapię

(użycie leków immunomodulujących) wykazała, że wysokie stężenie sBSG w surowicy jest niezależnym markerem krótszego przeżycia wolnego od wznowy u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym i to jest niewątpliwie ważny wynik analizy zaprezentowany w tej publikacji i całej rozprawie doktorskiej.

Na koniec doktorant przedstawił wnioski, które odpowiadają celom pracy, postawionym w poszczególnych publikacjach z cyklu. Najważniejszy z punktu widzenia klinicysty wydaje się wniosek nr 4, podkreślający potencjalne znaczenie wariantów genetycznych BSG i MCT1 oraz stężenia sBSG w surowicy jako biomarkerów w nowotworach układu krwiotwórczego.

Choć analiza biografii doktoranta nie wchodzi do formalnej oceny rozprawy doktorskiej, warto podkreślić, że mgr inż. Piotr Łacina jest związany od 7 lat z Laboratorium Immunogenetyki Klinicznej i Farmakogenetyki Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu. Wielokrotnie nagradzany, był kierownikiem lub wykonawcą licznych grantów NCN i NCBiR, a swoje doświadczenie zdobywał również podczas staży i projektów zagranicznych, w tym w Lipsku w Niemczech, w Sofii w Bułgarii i w Newcastle w Wielkiej Brytanii w znanym *Institute of Cellular Medicine*.

Z punktu widzenia recenzenta mam niewiele uwag, głównie redakcyjnych. Sugerowałbym w przyszłości zastępowanie określenia „nowotwory hematologiczne” przez częściej stosowane i akceptowane w środowisku hematologów określenie „nowotwory układu krwiotwórczego”. Ponadto lepiej byłoby używać określenia „stężenie np. sBSG”, a nie „poziom sBSG”.

Podsumowując stwierdzam, że przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska mgr inż. Piotra Łaciny pt.: **„Czynniki związane z metabolizmem energetycznym jako potencjalne biomarkery w nowotworach hematologicznych”** spełnia wszystkie wymogi określone w art. 13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (tj. Dz. U. z 2017r., poz.1789)”, stawiane rozprawom doktorskim. Mam przyjemność wnioskować do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu

Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu o dopuszczenie mgr inż. Piotra Łaciny do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Drobne uchybienia przedstawione w tekście recenzji w niczym nie obniżają olbrzymiej poznawczej wartości pracy, mającej istotne implikacje kliniczne. Wobec wysokich walorów rozprawy doktorskiej mgr inż. Piotra Łaciny wnioskuję o **wyróżnienie pracy.**

Prof. dr hab. Krzysztof Kałwak

prof. dr hab. Krzysztof Kałwak
specjalista chorób dzieci, immunologii klinicznej,
transplantologii klinicznej,
onkologii i hematologii dziecięcej
PWZ 3470963