

31 – 115 Kraków, ul. Garncarska 11
tel. 012 634 82 68 fax 012 634 82 32

PN - Instytut Immunologii
Wpł. data ..26..-04-2022.....
L.dz.113./22.....

Kraków, 25 maja 2022

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

mgr inż. PIOTRA ŁACINY

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

Nowotwory hematologiczne to heterogenna grupa schorzeń, w której w ostatniej dekadzie nastąpił znaczny postęp w zakresie diagnostyki i terapii. Poznanie patomechanizmów leżących u podstaw rozwoju chorób nowotworowych oraz określenie czynników prognostycznych pozwala na indywidualizację i optymalizację leczenia, co w bezpośredni sposób przekłada się na poprawę przeżycia wolnego od choroby oraz przeżycia całkowitego. Poszukiwanie nowych czynników rokowniczych jest jednym z głównych nurtów badań w chorobach rozrostowych, stąd zagadnienia poruszane w niniejszej pracy doktorskiej wpisują się w aktualne trendy badawcze.

Przedstawiona do recenzji rozprawa stanowi cykl trzech pełnotekstowych prac oryginalnych, opublikowanych w latach 2018-2022 w anglojęzycznych czasopismach naukowych: *Genes*, *Journal of Clinical Medicine* oraz *Current Issues in Molecular Biology*. We wszystkich powyższych pracach Doktorant był pierwszym autorem. Badania opisane w rozprawie doktorskiej zostały wykonane w ramach projektu PRELUDIUM 15 Narodowego

Centrum Nauki pt. „Określenie roli ekspresji basiginy (BSG) w rozwoju szpiczaka plazmocytoowego i ostrej białaczki szpikowej”, kierowanego przez Doktoranta.

Rozprawa liczy 62 strony, zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim, spis publikacji wraz z ich pełnym przedrukiem, wnioski końcowe oraz oświadczenia podpisane przez współautorów prac. Niezrozumiałe dla recenzenta jest zamieszczenie przez Doktoranta spisu treści, listy publikacji, oświadczeń współautorów oraz wniosków końcowych wyłącznie w języku angielskim, choć przewód doktorski prowadzony jest przez Polską Akademię Nauk.

Celem przedstawionej rozprawy doktorskiej było sprawdzenie czy wybrane warianty genetyczne BSG i transporterów monokarboksylowych (MCT1) mają wpływ na przebieg szpiczaka plazmocytoowego, potwierdzenie nadekspresji BSG i MCT1, sprawdzenie potencjalnej roli wariantów genetycznych BSG/MCT1, a także ekspresji formy rozpuszczalnej BSG (sBSG) jako biomarkera w ostrej białaczce szpikowej oraz wskazanie, czy sBSG może być potencjalnym biomarkerem w szpiczaku plazmocytoowym.

W pierwszej publikacji pt. „**BGS and MCT1 Genetic Variant Influence Survival in Multiple Myeloma Patients**” opublikowanej w 2018 roku w czasopiśmie naukowym *Genes*, Doktorant opisał polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (SNP) w genach kodujących BSG i MCT1 u chorych z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego oraz wybrał po cztery SNP, w oparciu o analizę *in silico* i ocenił ich polimorfizmy w grupie 135 pacjentów oraz 135 osób zdrowych. Analiza danych sugeruje pogorszenie przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z obecnością allele rs4919859 C i rs8637 G w BSG (błąd w streszczeniu w języku polskim i angielskim sugerujący poprawę przeżycia wolnego od progresji choroby), natomiast poprawę przeżycia całkowitego w grupie chorych z obecnością allele rs1049434 A, rs7556664 A i rs7169 T w genie kodującym MCT1. Ponadto Doktorant dowiódł, iż allele rs4919859 C, rs8637 G i rs8259 A występowały częściej u pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą w chwili rozpoznania. Badanie przedstawione przez Doktoranta było pierwszym opisującym polimorfizm BSG rs4919859 i potwierdzającym jego rolę jako czynnika mającego niekorzystny wpływ na przebieg choroby.

Druga publikacja pt. „**BSG (CD147) Serum Level and Genetic Variants Are Associated with Overall Survival in Acute Myeloid Leukemia**” opublikowana w 2022 roku w *Journal of Clinical Medicine* oceniała znaczenie rokownicze BSG i MCT1 w ostrej białaczce szpikowej. Badanie przeprowadzono na sześciu liniach komórkowych ostrej białaczki szpikowej oraz zdrowych komórkach jako ramieniu kontrolnemu potwierdzając nadekspresję BSG i MCT1

w większości linii komórek białaczkowych. W pracy przeanalizowano także pod kątem ekspresji sBSG 37 chorych z ostrą białaczką szpikową i 25 osób zdrowych, wykazując zwiększoną ekspresję tej formy w surowicy osób chorych. W przeprowadzonej analizie Doktorant podkreślił korelację ekspresji sBGD z pogorszeniem przeżycia chorych oraz występowaniem wyższej leukocytozy i wyższego odsetka blastów w ich krwi obwodowej. Ponadto Doktorant zwrócił uwagę na proangiogenną rolę BSG w ostrej białaczce szpikowej wynikająca z korelacji tego markera z ekspresją czynnika proangiogenego VEGF. W ramach kontynuacji badań nad wariantami genetycznymi BSG i MCT, uprzednio wybrane SNP zostały przeanalizowane przez Doktoranta w grupie 92 chorych z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej oraz 135 osób zdrowych, z konkluzją pogorszenia przeżycia całkowitego w grupie chorych z obecnością allele BSG 4919859 C, rs4682 C oraz genotypu MCT1 rs1049434 AA. Przeprowadzone przez Doktoranta analizy potwierdzają niekorzystną wartość prognostyczną występowania allele BSG rs4919859 C.

W trzeciej publikacji pt. **„Soluble CD147 (BSG) as a Prognostic Marker in Multiple Myeloma”** opublikowanej w 2022 roku Doktorant przedstawił wnioski z badań nad ekspresją sBSG u 62 chorych z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytozowego oraz 25 osób zdrowych w grupie kontrolnej. Doktorant podkreślił obecność podwyższonego poziomu sBSG u chorych na szpiczaka plazmocytozowego, zwłaszcza w zaawansowanym stadium choroby. Wysoki poziom sBSG korelował z gorszym przeżyciem wolnym od progresji choroby i co istotne, poziom sBSG malał w trakcie leczenia, przy pogłębianiu się remisji choroby. Zarówno w badaniu chorych z przewlekłą białaczką szpikową jak i szpiczakiem plazmocytozowym Doktorant wykazał brak korelacji pomiędzy poziom sBSG i ekspresją mRNA BSG. Badanie u chorych na szpiczaka plazmocytozowego potwierdziło korelację między ekspresją mRNA BSG z MCT1 i VEGF.

Opublikowane przez Doktoranta wyniki badań potwierdzają znaczenie BSG i MCT1 w patogenezie ostrej białaczki szpikowej i szpiczaka plazmocytozowego oraz sugerują, iż polimorfizmy w genach kodujących te białka, a także poziom rozpuszczalnej formy BSG w surowicy mogą być potencjalnymi biomarkerami w nowotworach hematologicznych. Całość przeprowadzonych analiz wskazuje na dużą samodzielność i dojrzałość naukową Doktoranta, a także umiejętność pracy zespołowej. Do dorobku naukowego Doktoranta można zaliczyć także współautorstwo w 15 publikacjach naukowych o sumarycznym współczynniku **IF 50,850**,

liczne wystąpienia na konferencjach i zjazdach naukowych oraz współautorstwo w doniesieniach zjazdowych.

Doktorant został wyróżniony w 2016 roku nagrodą Wydziału Nauk Medycznych PAN za współautorstwo w pracy pt. „**Polymorphism within beta-catenin encoding gene affect multiple myeloma development and treatment**” oraz dwukrotnie, w 2019 i 2020 roku, przez Komisję Stypendialną im. Ludwika Hirszfelda, za wybitne osiągnięcia w dziedzinie nauk biologicznych i medycznych.

Nieliczne uwagi do pracy, które zamieściłam w tekście nie umniejszają wartości merytorycznej całości rozprawy doktorskiej, która jest nowatorskim i oryginalnym opracowaniem problemu badawczego, o dużej przydatności w praktyce klinicznej/.

Reasumując uważam, że przedstawiona mi do oceny praca spełnia wymogi stawiane rozprawom naukowym na stopień doktora, a biorąc pod uwagę dorobek naukowy Doktoranta, jego dojrzałość naukową i badawczą składam wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej. Jednocześnie wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie mgr inż. Piotra Łaciny do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Monika Długosz-Danecka, Prof. NIO-PIB



**Klinika Onkologii Klinicznej
z Pododdziałem Nowotworów Układu Chłonnego**

28.04.2022

Dr hab. n. med. Monika Długosz-Danecka
Prof. NIO-PIB
lekarz specjalista chorób wewnętrznych
SPECJALISTA HEMATOLOG
6457843