Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Department of Haematooncology and Bone Marrow Transplantation
Medical University of Lublin
Kierownik: prof. dr hab.med.Marek Hus
ul. Staszica 11, 20-081 Lublin

Lublin, 18.06. 2020 r.

Prof. dr hab. n. med. Marek Hus
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku

Ocena rozprawy doktorskiej **lek. med. Sarah Goldman-Mazur** pt. „Kliniczne i cytogenetyczne czynniki prognostyczne w szpiczaku plazmocytowym" wykonanej pod kierunkiem dr hab. n. med. Artura Jurczyszyna, prof. UJ.

Rozprawa doktorska lek. med. Sarah Goldman-Mazur oparta jest na wynikach badań, spójnego tematycznie zbioru dwóch oryginalnych prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych. Rozprawę otwiera artykuł pt. „A multicenter retrospective study of 223 patients with t(14:16) in multiple myeloma" opublikowany w American Journal of Hematology (IF 6.137).
W publikacji dokonano analizy klinicznej 254 chorych z nowo rozpoznanym szpiczakiem, u których stwierdzono obecność translokacji t(14;16). Pacjenci byli leczeni w 29 ośrodkach klinicznych w Polsce, Europie, Stanach Zjednoczonych i Hong Kongu w latach 2005-2018. W pracy przedstawiono charakterystykę kliniczną, oraz wyniki leczenia z uwzględnieniem celów pierwszorzędowych: czasu wolnego od progresji (PFS) oraz całkowitego przeżycia (OS) a także oceniono wpływ zastosowanego leczenia oraz danych klinicznych na PFS i OS w odniesieniu do pacjentów z t(14,16).

Kolejna publikacja dotyczy znaczenia rokowniczego translokacji obejmujących geny z rodziny MAF. Praca pt.„Different MAF translocations confer similar prognosis in newly diagnosed multiple myeloma patients" został opublikowany w Leukemia and Lymphoma (IF 2,674) w marcu 2020 roku. Badanie przedstawia wyniki leczenia i charakterystykę kliniczną 31 chorych z t(14;20) oraz ich porównanie do populacji pacjentów z t(14;16). Obie prace są znakomite. Dostarczają wielu orginalnych, nowych, wartościowych spostrzeżeń i obserwacji klinicznych dotyczących stratyfikacji chorych oraz właściwego wyboru terapii w szpiczaku plazmocytowym o sygnaturze wysokiego ryzyka. Publikacje naukowe dr Sarah Goldman-Mazur są fragmentem dużego międzynarodowego projektu naukowego, którego od wielu lat, głównym pomysłodawcą i architektem jest promotor recenzowanej pracy doktorskiej Profesor Artur Jurczyszyn. Dzięki wieloletniej współpracy Kliniki Hematologii CM UJ i osobistym kontaktom naukowym profesora Jurczyszyna, z ośrodkami naukowymi w Polsce i na całym świecie, zebrano unikalne w skali międzynarodowej dane od ponad 230 pacjentów chorych na szpiczaka z translokacjąmi obejmującymi geny z rodziny MAF, kodujące krytyczne w procesach ekspansji nowotworów czynniki transkrypcyjne.

Szpiczak plazmocytowy jest przewlekłą chorobą nowotworową charakteryzujacą się klonalnym rozrostem nowotworowych plazmocytów, produkujących patologiczne białko monoklonalne o strukturze immunoglobulin lub jej fragmentów. Choroba ma charakter cywilizacyjny i występuje najczęściej u osób starszych. W ostatnich latach dokonał się istotny postęp w leczeniu szpiczaka plazmocytowego. Dzięki nowym terapiom opartym na lekach immunomodulacyjnych (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) i inhibitorach proteasomu (bortezomib, karfilzomib, ikasazomib), przeciwciałach monoklonalnych a także rozwojowi terapii wysokodawkowych z rekonstrukcja hematopoezy auto i allogeniczną komórką macierzystą możliwe jest wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby do kilku lat a całkowitego przeżycia nawet do kilkunastu lat. Ze względu na przewlekły i nawrotowy charakter szpiczaka plazmocytowego obecnie prawdziwym wyzwaniem jest leczenie chorych wykazujących oporność na leki immunomodulacyjne i inhibitory proteasomu. Wybór terapii w takich przypadkach powinien uwzględniać nie tylko skuteczność stosowanych leków ale także stan ogólny pacjenta, choroby

współistniejące czy też jego osobiste oczekiwania. Skuteczność stosowania inhibitorów proteasomu w leczeniu szpiczaka spowodowała, że wielu hematologów ogniskuje swoje zainteresowania badawcze na procesach ubikwitynizacji i zarzadzaniu kontrolą nad degradacją defektywnych białek wewnątrz komórki. Dzisiaj wiemy, że szpiczakowe komórki nowotworowe są bardzo niestabilne genetycznie i syntetyzują duże ilości nieprawidłowych białek, co szczególnie czyni je podatne na procesy hamowania proteasomu w porównaniu do komórek prawidłowych. W całej palecie heterogennych genetycznie form szpiczaka, krytyczne są postacie z nadekspresją białka MAF. Chorzy ze szpiczakiem i translokacją t (14; 16), t(16;20) mają złe rokowanie i w przeciwieństwie do innych podgrup molekularnych szpiczaka, ich wyniki leczenia nie uległy poprawie po wprowadzeniu do terapii bortezomibu. Mechanizm leżący u podstaw wrodzonej odporności szpiczaka z t(14;16) i t(16;20) na bortezomib i inne inhibitory proteasomu jest nieznany. Wykrycie tych aberracji w szpiczaku wiąże się zawsze z chorobą wysokiego ryzyka, z wysokim odsetkiem pacjentów z postacią pozaszpikową oraz częstą białaczką z pierwotnych komórek plazmatycznych. Nieprawidłowa ekspresja MAF przyczynia się do patogenezy szpiczaka plazmocytowego poprzez deregulację kilku „kanonicznych molekularnie" mechanizmów z udziałem min. cykliny D2, białek z rodziny CCR1, ARK5 czy ITGB7. W konsekwencji prowadzi do eskalacji inwazyjności i postaci pozaszpikowych szpiczaka, progresji cyklu komórkowego nowotworowych plazmocytów, nasilenia procesów adhezji komórek szpiczaka do komórek zrębu szpiku oraz neoangiogenezy w wyniku zwiększonej sekrecji VEGF.

W tym kontekście wybór tematu rozprawy doktorskiej lek. med. Sarah Goldman-Mazur uznaję za aktualny i uzasadniony naukowo.

Wstęp rozprawy jest bardzo szczegółowym i obszernym opisem aktualnej wiedzy, obejmującym szpiczaka plazmocytowego - objawy kliniczne i fazy choroby. Autorka wyczerpująco opisuje postępowanie diagnostyczne oraz znane obecnie czynniki rokownicze, kwalifikujące chorych do rozpoczęcia terapii.

W rozdziale tym dość szczegółowo opisane zostały cytogenetyczne i molekularne czynniki ryzyka oraz nowoczesne techniki ich wykrywania. Umiejętność wiązania informacji z różnych dziedzin biologii z obserwacjami klinicznymi jest cennym atrybutem wskazującym na szeroką wiedzę z odpowiednim łączeniem

faktów przez Doktorantkę. Uważam, że wstęp rozprawy wyczerpująco wprowadza w problematykę podjętą w badaniach.

W celu pracy Autorka prezentuje poprawnie formułowane hipotezy badawcze, wyróżniając trzy problemy badawcze, których rozwiązanie pozwoli w założeniu Autorki, uzyskać precyzyjną odpowiedź na stawianą tezę.
Postawiony cel pracy obejmuje zróżnicowane, lecz spójne zagadnienia. Wskazuje to na dobre, wielopłaszczyznowe zorientowanie Doktorantki w zakresie zaplanowanych badań i jest odpowiednim punktem wyjścia do przeprowadzenia eksperymentów oraz zaprojektowanej analizy danych klinicznych z wynikami przeprowadzonych badań naukowych.
Postawione hipotezy badawcze są ciekawe, a ich analiza może po dalszych dogłębnych badaniach stanowić wartość o charakterze klinicznym.

Materiał i metody zostały opisane z dbałością o szczegóły. Opis procedur badawczych umieszczony w obu pracach oryginalnych jest klarowny. Metodyka, na której oparto część badawczą pracy jest dobrana adekwatnie do realizacji założonych celów pracy. W rozdziale tym, Autorka umieściła zestawienie badań wykonywanych w trakcie realizacji statystycznej analizy poszczególnych eksperymentów.

Wnioski oparte są w pełni na uzyskanych wynikach wskazując, które z nich stanowią najistotniejsze osiągnięcia pracy badawczej składającej się na rozprawę doktorską. Wykonane podsumowanie jest zwięzłe zawierające ogólne spostrzeżenia jak również sugestie Autorki dotyczące potencjalnej możliwości praktycznego wykorzystania uzyskanych wyników w diagnostyce i terapii celowanej chorych na szpiczaka plazmocytowego.

Dyskusja stanowi bardzo obszerny fragment ocenianej rozprawy i została przeprowadzona w sposób rzeczowy zarówno w oparciu o własną wiedzę jak i informacje pochodzące z najnowszej światowej literatury, co świadczy o dojrzałości badawczej Doktorantki oraz wysoce merytorycznej opiece Promotora. Całość badań z odnosząca się do nich dyskusją zebrana jest w dwóch opublikowanych pracach naukowych, o istotnym współczynniku wpływu **(IF-8.811** dla obu prac). W mojej ocenie Doktorantka w sposób przemyślany łączy

fakty i konsekwentnie stara się interpretować uzyskane wyniki mając na uwadze postawione hipotezy badawcze.
Na uwagę zasługuje wykonana przez Autorkę interpretacja uzyskanych wyników, ich trafne wytłumaczenie oraz przeprowadzenie nieschematycznych podsumowań. Recenzowana rozprawa zawiera **streszczenie** w języku polskim i angielskim. Rozdział ten obejmuje niezbędną charakterystykę dotyczącą założeń badawczych podejmowanych w pracy, uzyskanych wyników oraz ich interpretacji w odniesieniu do uwarunkowań klinicznych. Rozdział, choć umieszczony na końcu dysertacji, umożliwia szybkie zorientowanie się w zakresie pracy badawczej oraz celowości podjęcia opisanych i opublikowanych badań

Podsumowując, stwierdzam, że Doktorantka w pełni wypełniła zadania, jakie zostały postawione w celu pracy. Istotnym osiągnięciem ocenianej dysertacji jest również umiejętność wykazania się przez Autorkę zawodową pokora, wobec różnorodności obserwowanych zdarzeń klinicznych, konfrontowanych z dobrą praktyką medyczna. Poprzez swą nietypowość nie mogą one być objęte analizą statystyczną a wymagają równie nietypowych, indywidualnych decyzji klinicznych w odniesieniu do trudnej diagnostyki i terapii szpiczaka plazmocytowego z nadekspresja białek z rodziny MAF.
Doktorantka wykazała bardzo dobre zorientowanie w aktualnych doniesieniach literatury światowej dotyczącej zaplanowanych badań. Interpretacja wyników jest odpowiednia jak również na uznanie zasługuje umiejętność powściągliwego i odpowiedzialnego wyprowadzenia wniosków. Wartość pracy i uzyskanych wyników badań Doktorantki, potwierdzona została akceptacją międzynarodowego środowiska naukowego i ich publikacją w renomowanych czasopismach o wysokim współczynniku wpływu.

Rozprawa doktorska lek. med. Sarah Goldman-Mazur jest opracowaniem spełniającym wszystkie warunki wymagane odpowiednią ustawą - art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki. (Dz.U.2016, poz. 882 z późn.zm.) - dla dysertacji doktorskich. Praca ma charakter poznawczy i niewątpliwie posiada niezwykle ciekawe implikacje kliniczne. Stanowi również podstawę do dalszych badań laboratoryjnych i klinicznych. W mojej ocenia zasługuje na **wyróżnienie** z uwagi na wyjątkowo wysoki poziom naukowy.

Z całą pewnością jest jedną z najlepszych ocenianych dotychczas przeze mnie dysertacji doktorskich. Ogólny dorobek naukowy z uwzględnieniem ocenianej pracy stanowi znakomitą podstawę kolejnego bardzo szybkiego awansu naukowego Autorki.

Mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagielońskiego-Collegium Medicum w Krakowie **wysoce pozytywną recenzję** i wnoszę o dopuszczenie lek. med. Sarah Goldman-Mazur do dalszych etapów przewodu doktorskiego.