

Ocena

Rozprawy Doktorskiej mgr Donaty Szymczak

zatytułowanej:

„Prognostyczne znaczenie czynników indukowanych hipoksją
(HIF-1 α i HIF-2 α) u chorych na ostrą białaczkę szpikową”

Przedstawiona mi do oceny praca ma typowy układ, liczy 67 stron z licznymi tabelami oraz rycinami.

Jako że głównymi regulatorami odpowiedzi komórkowej na niedotlenienie są czynniki transkrypcyjne indukowane hipoksją (HIFs) w swoim układzie metabolicznym, to podjęto badania w tym zakresie u chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML), gdyż dane na ten temat w piśmiennictwie są skąpe. Doktorantka zasadnie podjęła się trudu przeprowadzenia badań u chorych na AML pod kierunkiem wybitnego znawcy tematu którym jest profesor Kazimierz Kuliczkowski. We wstępie pracy, o pięknej szacie graficznej, Autorka przedstawia założenia swojej pracy tj. omówiła HIFs, ich budowę, mechanizm działania, geny docelowe HIF i szlaki regulacyjne hipoksji. Podaje w jaki sposób HIF przyczynia się do zaspokojenia zapotrzebowania tkanek na tlen wymieniając trzy kluczowe mechanizmy : syntezę erytropoetyny(EPO), angiogenezę oraz zmiany metaboliczne związane z hipoksją. Nawiązuje do problematyki powiązań metabolicznych między HIF a chemioopornością. Stąd zasadne są główne cele tej pracy tj. pozyskanie informacji czy czynniki transkrypcyjne HIF-1 α , HIF-2 α , mogą być czynnikami prognostycznymi dla chorych na AML. Innym celem było pozyskanie informacji czy są różnice w ekspresji HIFs, PHDs (hydroksylazy prolylowe) i VHL (białko von Hippel-Lindaua) przed zastosowaniem chemioterapii oraz 48 h wpływających od zastosowania leczenia. Badaniem objęto 26 chorych na AML, obojga płci w wieku od 21 do 75 lat. Materiał badawczy

stanowiła krew obwodowa i szpik kostny. Wszyscy chorzy otrzymali chemioterapię indukcyjną. Do badania wykorzystano również szpik kostny 20 zdrowych dawców szpiku kostnego do przeszczepów allogenicznych.

Eksperyment polegał na oznaczeniu w komórkach blastycznych krwi obwodowej i szpiku kostnego HIF-1, HIF-2, PHD-2, PHD-3 oraz VHL. Dokonywano tego przed podaniem chemioterapii oraz we krwi obwodowej 48 godzin po podaniu cytostatyków. W grupie kontrolnej oznaczono w/w parametry w mieloblastach szpiku kostnego. Opisano szczegółowo sposoby izolacji komórek jednojądrzastych i zastosowane dalsze procedury badawcze. Analizowano odsetki blastów HIF-1 α , HIF-2 α , PHD-2, PHD-3 oraz VHL pozytywnych. Ekspresję tych parametrów badano za pomocą cytofotometru przepływowego. Stworzono kilka układów badawczych. Uzyskane wyniki wskazują, że wysokie odsetki blastów HIF-1 α , HIF-2 α niezależnie od innych czynników rokowniczych, przekładają się na krótsze przeżycie chorych na AML. Cenną obserwacją jest wykazanie, że u chorych uzyskujących remisję PHD-3 dodatnio koreluje z HIF-2 α , co może świadczyć o hamującym wpływie PHD-3 na pronowotworowe działanie HIF-2 α .

Występowanie PHD-2 w blastach chorych na AML może mieć korzystne znaczenie prognostyczne, a niedobór PHD-2 może świadczyć o prymitywnym charakterze blastów, Dyskusja prowadzona jest logicznie i świadczy o dobrym przygotowaniu doktorantki do badań.

Pracę kończą wnioski, które odpowiadają na cele pracy. Piśmiennictwo jest prawidłowo wykorzystane i ok. 30 % to pozycje z ostatnich 5 lat. Zauważyłem parę błędów literowych np. str.16- .. cykl Kresa, a powinno być cykl Krebsa. Pracę oceniam wysoko jako oryginalny, samodzielny dorobek naukowy mgr Donaty Szymczak dotyczący trudnych problemów, które Autorka szczegółowo przebadła i bardzo ciekawie omówiła.

Dlatego zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie mgr Donatę Szymczak do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz wyróżnienie pracy jeżeli spełni regulaminowe warunki obowiązujące na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Katowice, dnia 30.11.2017r.

Antoni Hrycek
KATEDRA I KLINIKA
Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych,
Autoimmunologicznych i Metabolicznych
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
prof. dr hab. n. med. Antoni Hrycek