UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

Łódź, dnia 25-08-2016 r.

Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Izabeli Łapuć pt. „Znaczenie zmian ilościowych subpopulacji monocytów w przewlekłej białaczce limfocytowej"

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest najczęściej występującą białaczką w Europie i Ameryce Północnej. Jest to choroba ludzi starszych a średni wiek pacjentów podczas rozpoznawania wynosi ok. 70 lat. Komórki białaczkowe PBL zostały dość dobrze scharakteryzowane pod względem morfologicznym, immunofenotypowym i genetycznym.

Niezwykle istotną rolę w patogenezie i klinice tej choroby odgrywają zaburzenia procesów immunologicznych dotyczących zarówno odporności humoralnej, jak i komórkowej. Złożone zaburzenia tych procesów są przyczyną zarówno częstego występowania infekcji bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych jak i powikłań autoimmunizacyjnych, w tym głównie niedokrwistości autoimmunohemolitycznej i immunotrombocytopenii.

W przeciwieństwie do dobrze poznanej roli limfocytów T, B i komórek NK, znaczeniu monocytów w PBL poświęcono dotychczas znacznie mniej uwagi, a ich rola w patogenezie i klinice tej choroby nie została dokładnie zbadana. Dlatego z uznaniem należy przyjąć podjęcie tego tematu przez lek. med. Izabelę Łapuć w ramach jej pracy doktorskiej.

Głównym celem badań przeprowadzonych przez doktorantkę była ilościowa i fenotypowa ocena różnych subpopulacji monocytów oraz ocena ekspresji markerów ich aktywacji w tym CD163 i jego formy rozpuszczalnej sCD163 u chorych na PBL. Oznaczenia przeprowadzono podczas

Katedra i Klinika Hematologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

93-510 Łódź , ul. Ciołkowskiego 2
tel. (042) 689 51 91/ fax. (042) 689 51 92
e-mail: klinika.hematologiil@csk.umed.lodz.pl
www.umed.pl

rozpoznania choroby oraz po zakończeniu immunochemio terapii fludarabiną, cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR).. Dr Łapuć oceniła znaczenie prognostyczne poszczególnych subpopulacji monocytów podczas rozpoznania, a także wpływ leczenia przeciwbiałaczkowego na ekspresję powierzchniowych receptorów CD163 i stężenia ich formy rozpuszczalnej w surowicy. Ponadto przeprowadziła korelację uzyskanych wyników z innymi niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi, w tym liczbą limfocytów, aktywnością LDH, stężeniem β_2 mikroglobuliny i obecnością niekorzystnych anomalii genetycznych. Badania przeprowadzono na 56 chorych na PBL. W przeciwieństwie do znanych danych epidemiologicznych, większość chorych stanowiły kobiety. Średnia wieku badanych była również niższa (64 lata), zakres 55-69 lat co wskazuje, że badana grupa nie była reprezentatywna dla całej populacji chorych na PBL lecz wyselekcjonowana pod kątem tolerancji bardziej agresywnego leczenia (immunochemioterapii). Proporcje poszczególnych zaburzeń cytogenetycznych nie odbiegała istotnie od obserwowanych w innych badaniach. W badanej grupie 26 chorych było leczonych i wszyscy otrzymali immunochemioterapię wg programu FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) do 6 cykli. Autorka nie podaje natomiast ilu chorych otrzymało rzeczywiście planowanych 6 cykli, a ile mniej z powodu obserwowanej toksyczności. Nie podaje również w jakim czasie od ostatniego cyklu chemioterapii oceniano odpowiedź na leczenie i przeprowadzono oznaczenia. Według standardów takiej oceny dokonuje się nie wcześniej niż po upływie 2 miesięcy od ostatniego cyklu.

Grupę kontrolną stanowiło 21 osób, w większości mężczyzn. Przeprowadzone badania nie wykazały istotnych różnic w zakresie liczby bezwzględnej monocytów klasycznych (CD14++, CD16-), pośrednich (CD14++,CD16+) i nieklasycznych (CD14++, CD16++) w różnych okresach klinicznego zaawansowania PBL. Doktorantka stwierdziła natomiast, że wyjściowa liczba

Katedra i Klinika Hematologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

93-510 Łódź , ul. Ciołkowskiego 2
tel. (042) 689 51 91/ fax. (042) 689 51 92
e-mail: klinika.hematologiil@csk.umed.lodz.pl
www.umed.pl

monocytów klasycznych w grupie nie wymagającej leczenia po rozpoznaniu pozwala przewidzieć czas do rozpoczęcia terapii przeciwbiałaczkowej. Wykazała ponadto, że zastosowana immunochemioterapia FCR powoduje zmniejszenie bezwzględnej liczby monocytów nieklasycznych, co wiąże się z przeciwzapalnym działaniem immunochemioterapii. Sądzę jednak, że taka interpretacja stanowi jednak pewne uproszczenie. Immunochemioterapia FCR charakteryzuje się bowiem znaczną mielotoksycznością i u wielu chorych obserwuje się głęboką neutropenię oraz monocytopenię przez wiele miesięcy, a nawet lat od zakończonego leczenia.

Niezależnie od przedstawionych wyżej uwag interpretacyjnych, pracę doktorską lek. med. Izabeli Łapuć oceniam bardzo pozytywnie. Nie mam istotnych uwag odnośnie celu pracy, zastosowanych metod badawczych i uzyskanych wyników. W przygotowanej w formie liczącego 72 strony oprawionego maszynopisu, Doktorantka wykazała bardzo dobrą znajomość problemów dotyczących biologii i kliniki przewlekłej białaczki limfocytowej. Z dużą łatwością porusza się w omawianym temacie, co można zauważyć czytając wstęp i dyskusję ocenianej rozprawy. Autorka w dyskusji omówiła rzeczowo im wszechstronnie wyniki badań własnych w odniesieniu do danych z bieżącego piśmiennictwa. Ten rozdział, podobnie jak wstęp, charakteryzuje zwarty i konkretny styl oraz interesująca interpretacja obserwowanych zjawisk, co wymownie świadczy o znajomości tematu. Na zakończenie Doktorantka przedstawiła 3 wnioski dobrze udokumentowane wynikami przeprowadzonych badań. Bardzo obszerne piśmiennictwo w większości pochodzi z ostatnich 10 lat i zostało właściwie zacytowane w pracy. Czytając rozprawę zauważyłem nieliczne potknięcia redakcyjne, Na przykład na str 15 Autorka używa określenia „hipogammaglobulinemia na białaczkowych limfocytach B…" Nie jest to określenie prawidłowe, gdyż termin ten dotyczy stężenia gammoglobulin w surowicy. Istnieją również powtórzenia niektórych pozycji piśmiennictwa, np. pozycje 36 i 39 dotyczą tej samej publikacji.

Katedra i Klinika Hematologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

93-510 Łódź , ul. Ciołkowskiego 2
tel. (042) 689 51 91/ fax. (042) 689 51 92
e-mail: klinika.hematologiil@csk.umed.lodz.pl
www.umed.pl

UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

W większości przypadków używa prawidłowo skrótów czasopism, a czasami pełnych ich nazw, np. *Acta Haematologica Polonica*.

Rozprawa doktorska lek. med. Izabeli Łapuć stanowi samodzielne rozwiązanie przez nią ważnego problemu naukowego. Posiada szereg aspektów poznawczych i stanowi podstawę do dalszych badań. O jej wysokiej wartości świadczy fakt publikacji w czasopiśmie o szerokim zasięgu – Oncology Reports (wskaźnik wpływu – 2,486). Autorka wykazała w swojej rozprawie ogólną wiedzę teoretyczną w zakresie biologii i kliniki przewlekłej białaczki limfocytowej. Z powyższych względów, przedstawiona mi do oceny rozprawa spełnia wszelkie ustawowe i zwyczajowe wymagania dla prac przygotowywanych na stopień naukowy doktora.

Mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku pozytywną recenzję pracy i prosić Wysoką Radę o dopuszczenie lek. med. Iwony Łapuć do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na wysoki poziom przeprowadzonych badań i ich publikację w renomowanym czasopiśmie, wnioskuję o wyróżnienie recenzowanej rozprawy.

Z poważaniem

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Hematologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Prof dr hab. med. Tadeusz Robak

Katedra i Klinika Hematologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

93-510 Łódź , ul. Ciołkowskiego 2
tel. (042) 689 51 91/ fax. (042) 689 51 92
e-mail: klinika.hematologiil@csk.umed.lodz.pl
www.umed.pl