



Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Katedra i Klinika Hematologii Transplantacji Szpiku i Terapii Komórkowych
60-569 Poznań, ul. Szamarzewskiego 84; tel. +48 61 854 93 83

Poznań, dnia 16 września 2025r

Prof. dr hab. n. med. Dominik Dytfeld

Katedra i Klinika

Hematologii Transplantacji Szpiku i Terapii Komórkowych

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej mgr Marty Pelon

„Rola gankyriny jako modulatora działania leków przeciwszpiczakowych”

Zgodnie z uchwałą Rady Naukowej Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie o powołaniu mnie na recenzenta wyżej wymienionej rozprawy, mam zaszczyt przedstawić poniższą opinię.

Przedstawiona do oceny praca doktorska Pani Marty Pelon ma charakter eksperymentalny i dotyczy roli białka gankyriny (PSMD10) w biologii szpiczaka plazmocytoowego oraz jego związku ze skutecznością terapii przeciwszpiczakowych. Tematyka ta jest ważna zarówno z punktu widzenia biologii nowotworów jak i praktyki klinicznej. Autorka postawiła hipotezę badawczą, że gankyrina bierze udział w odpowiedzi na leczenie inhibitorami proteasomów oraz lekami immunomodulującymi. Cele pracy obejmowały ocenę wpływu gankyriny na parametry linii komórkowych szpiczaka przy manipulacji jej ekspresją, analizę związku ekspresji PSMD10 z przeżyciem pacjentów leczonych różnymi schematami terapeutycznymi oraz ocenę

molekularnych konsekwencji wyłączenia genu PSMD10 w oparciu o analizy transkryptomyczne RNA-seq i GSEA.

Rozprawa wyróżnia się szerokim wachlarzem metodologii. Autorka zastosowała system CRISPR/Cas9 do wytworzenia linii „knockoutowych” PSMD10 oraz wektory transpozonowe „Sleeping Beauty” do długotrwałego obniżania ekspresji genu. Wykorzystano testy proliferacyjne MTS i analizę markerów Ki-67, zbadano dynamikę cyklu komórkowego oraz aktywność podjednostek proteasomów. Na uwagę zasługuje również zastosowanie analizy RNA-seq pozwalającej na ocenę globalnych zmian w transkryptomie, a także analiza GSEA, która umożliwiła identyfikację całych szlaków biologicznych zmieniających swoją aktywność po wyłączeniu PSMD10. Opis metod jest szczegółowy i staranny, co podkreśla wysoki warsztat badawczy Doktorantki.

Wyniki uzyskane przez Doktorantkę są interesujące i wieloaspektowe. W doświadczeniach na liniach komórkowych stwierdzono, że wyłączenie PSMD10 prowadzi do istotnych zmian fenotypowych, w tym spadku proliferacji oraz wydłużenia czasu podwojenia populacji, choć efekty te nie były jednakowe we wszystkich liniach. Jest to przejaw heterogeniczności biologicznej szpiczaka, którą autorka słusznie podkreśla. Analiza RNA-seq i GSEA wykazała związek PSMD10 z regulacją odpowiedzi stresu retikulum endoplazmatycznego oraz aktywnością proteasomów, co pozwoliło lepiej zrozumieć rolę tego białka w utrzymaniu proteostazy w komórkach nowotworowych.

Bardzo cennym uzupełnieniem są analizy kliniczne przeprowadzone w oparciu o bazę CoMMpass. Wysoka ekspresja PSMD10 korelowała z gorszym rokowaniem, szczególnie u pacjentów leczonych karfilzomibem lub chemioterapiami łączącymi inhibitory proteasomów i leki immunomodulujące. Dane te zostały przedstawione w postaci analiz Kaplan-Meier oraz odpowiednich testów statystycznych. Obserwacje te zostały dodatkowo zweryfikowane w niezależnym zbiorze pacjentów leczonych innymi schematami, co zwiększa wiarygodność wniosków. Wyniki te wskazują na potencjalną rolę PSMD10 jako biomarkera predykcyjnego, który może wspierać decyzje terapeutyczne w ramach medycyny spersonalizowanej.

Dyskusja wyników jest staranna i obejmuje zarówno odniesienie do literatury jak i pogłębioną interpretację własnych obserwacji. Autorka podkreśla translacyjne znaczenie uzyskanych wyników i wskazuje na możliwość praktycznego wykorzystania PSMD10 w stratyfikacji

pacjentów. Dyskusja różnic pomiędzy bortezomibem i karfilzomibem została przeprowadzona wnikliwie i świadczy o bardzo dobrej znajomości literatury tematu. Wnioski końcowe są jasne, logiczne i prawidłowo wyciągnięte na podstawie przedstawionych danych.

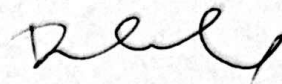
Na szczególną uwagę zasługują mocne strony pracy. Należy podkreślić szeroki wachlarz zastosowanych metod badawczych, logiczną sekwencję doświadczeń, umiejętne połączenie obserwacji eksperymentalnych z analizą danych pacjentów, a także bardzo staranny układ graficzny i edytorski rozprawy. Autorka wykazuje dojrzałość naukową, umiejętność planowania i realizacji złożonych badań oraz zdolność do krytycznego odniesienia się do uzyskanych wyników.

W pracy dostrzec można także kilka kwestii, które można rozważyć w dalszych badaniach. Heterogeniczność efektów między liniami komórkowymi skłania do poszukiwania dodatkowych mechanizmów kompensacyjnych i różnic w tle genetycznym poszczególnych modeli. Cennym uzupełnieniem byłaby analiza wpływu nadekspresji PSMD10 w liniach niewrażliwych. Interesującym kierunkiem byłoby także rozszerzenie badań o ocenę aktywności proteasomów w warunkach *ex vivo* w powiązaniu z określonym panelem mutacji PSMB5. Zwracam również uwagę na kwestię terminologiczną: poprawnym określeniem jest „inhibitory proteasomów”, a nie „proteasomu”.

Układ rozprawy jest klasyczny i prawidłowy. Zawiera streszczenia w języku polskim i angielskim, obszerny wstęp, cele pracy, materiały i metody, wyniki wraz z dokumentacją graficzną, dyskusję i wnioski. Piśmiennictwo jest obszerne i aktualne. Styl językowy jest przejrzysty i poprawny. Tekst jest starannie zredagowany, a przejrzystość i układ graficzny podnoszą jego wartość. Dostrzeżono co prawda drobne uchybienia edytorskie, takie jak sporadyczne brakujące przecinki w zdaniach złożonych oraz niejednolity zapis w piśmiennictwie, które jednak nie wpływają na ogólną wysoką wartość merytoryczną rozprawy.

Podsumowując, rozprawa Pani Marty Pelon jest oryginalnym, spójnym i wartościowym dorobkiem naukowym. Autorka udowodniła, że potrafi samodzielnie planować i realizować złożone badania, a uzyskane wyniki mają znaczenie poznawcze i praktyczne. Praca spełnia metodologiczne, strukturalne i merytoryczne wymogi stawiane kandydatom do stopnia doktora.

Wnoszę o dopuszczenie Pani Marty Pelon do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na bardzo wysoki poziom merytoryczny, nowatorski charakter badań, szeroki warsztat eksperymentalny i staranność przygotowania rozprawy wnoszę również o wyróżnienie pracy.



Prof. dr hab. n. med. Dominik Dytfeld