



Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu

Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku

KIEROWNIK KLINIKI: prof. dr hab. Lidia Gil

60-569 Poznań, ul. Szamarzewskiego 84 ; tel. +48 61 854 93 83/ fax +48 61 854 93 56  
e-mail: lidia.gil@usk.poznan.pl; sekretariat: e-mail: jadwiga.dworek@usk.poznan.pl

Poznań, dnia 5.10.2023 r

## RECENZJA

Rozprawy doktorskiej magister Marty Elżbiety Kasprzyk

### **Functional dissection in the immunoglobulin heavy chain enhancers and enhancer RNAs in B-cell non-Hodgkin lymphomas**

Zgodnie z uchwałą Rady Naukowej Instytutu Genetyki Człowieka PAN o powołaniu mnie na recenzenta wyżej wymienionej rozprawy, mam zaszczyt przedstawić poniższą opinię.

Chłoniaki z komórek B stanowią heterogenną grupę nowotworów krwi i należą do częstych schorzeń w praktyce hematologicznej. Zróżnicowany obraz histologiczny, przebieg kliniczny i odpowiedź na leczenie są wyznacznikami zróżnicowania genetycznego tych chorób. Znalazło to odzwierciedlenie w ostatniej klasyfikacji WHO nowotworów limfoidalnych z jednej strony, z drugiej wyznacza nowe kierunki diagnostyki i terapii chłoniaków. Temat badań podjęty przez doktorantkę jest więc niezmiernie ważny i aktualny.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska magister Marty Elżbiety Kasprzyk jest oparta o cykl trzech publikacji o łącznej punktacji IF 11.071 i MEiN 240. Jedna z tych prac nie została jeszcze opublikowana, ale uzasadnione jest jej ujęcie w cyklu, ze względu na powiązanie tematyczne.

Praca obejmuje 142 strony. Rozprawa, napisana w języku angielskim, zawiera profil doktorantki wraz z wykazem konferencji w których uczestniczyła i wykazem otrzymanych nagród, wstęp (wprowadzenie), cel pracy, listę włączonych prac wraz ich pełnymi tekstami, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz piśmiennictwo.

„Wprowadzenie” jest rozbudowane, ale bardzo ciekawe, zwłaszcza dla klinicysty. Doktorantka skupia się na zaburzeniach genetycznych w chłoniakach, uwzględniając przede wszystkim chłoniaka Burkitta oraz chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, zgodnie z zakresem swoich badań. Niewątpliwie najciekawsza część wstępu w opinii recenzenta dotyczy sugestii możliwości wykorzystania „enhancerów” *IGH* jako celów terapeutycznych. Ze względu na znaczący postęp dotyczący leczenia chłoniaków dość ryzykowna i niepotrzebna wydaje się być próba przedstawienia w pracy obecnie obowiązujących zasad leczenia chłoniaków.

Podstawowy cel rozprawy dotyczył analizy regionów regulatorowych genu *IGH* oraz sekwencji wzmacniających RNA w chłoniakach z komórek B. Cele szczegółowe obejmowały m.in. identyfikację transkrypcyjnie aktywnych regionów w enhancerach genu *IGH*; określenie roli enhancerów *IGH* oraz eRNA w chłoniakach B-komórkowych; badanie potencjalnego hamowania enhancerów *IGH* z zastosowaniem małych cząsteczek. Cele zostały sformułowane jasno i wystarczająco precyzyjnie.

W pracy „Enhancing B-cell Malignancies – On Repurposing Enhancer Activity towards Cancer” (Kasprzyk ME, Sura W, Dzikiewicz-Krawczyk A. MDPI Cancers 2021) doktorantka opisuje w jaki sposób sekwencje wzmacniające transkrypcje mogą być zaangażowane w powstawanie nowotworów z limfocytów B. Autorka przedstawiła analizę aktualnych doniesień literaturowych na temat ich roli w fizjologicznym rozwoju komórek B i komórek chłoniaków. Praca ma charakter przeglądu.

W pracy oryginalnej „CRISPRi screen identifies core region in *IGH* enhancers essential for non-Hodgkin lymphoma cells survival” (Kasprzyk ME, Sura W, Podralska M, Kazimierska M, Łosiewski W, Seitz A, Woźniak T, Guikema J, Kliuwer J, van den Berg A, Rozwadowska N, Dzikiewicz-Krawczyk A) doktorantka potwierdziła, że hamowanie istotnych dla przeżycia komórek chłoniaka regionów w E $\mu$  i 3'RR w sekwencjach wzmacniających *IGH* obniża proliferację komórek w chłoniakach Burkitta i DLBCL. Doktorantka potwierdziła także ekspresję eRNA w szerokim panelu chłoniaków z komórek B, a także w próbkach pochodzących od pacjentów. Manuskrypt nie został jeszcze opublikowany.

W kolejnej pracy oryginalnej „7-[[[(4-methyl-2-pyridinyl)amino](2-pyridinyl)methyl]-8-quinolinol (compound 30666) inhibits enhancer activity and reduces B-cell lymphoma growth – A question of specificity” (Kasprzyk ME, Łosiewski W, Podralska M, Kazimierska M, Sura W, Dzikiewicz-Krawczyk A. *European Journal of Pharmacology* 2021) został przetestowany związek 30666, stanowiący specyficzny inhibitor sekwencji wzmacniających genu *IGH*. W wykonanych badaniach potwierdzono wpływ tego związku na ekspresję translokowanych onkogenów, ekspresję eRNA i zmiany poziomu modyfikacji histonów specyficznych dla enhancerów. Efekt ten nie był ograniczony tylko do chłoniaków B-komórkowych. Praca jest opublikowana i zrecenzowana, wątpliwości recenzenta budzi jednak jej tytuł, uniemożliwiający swobodne posługiwanie się publikacją.

W pracach oryginalnych analizę statystyczną przeprowadzono z zastosowaniem adekwatnych metod statystycznych. Autorka ze swobodą posługuje się różnymi metodami statystycznymi.

Sformułowane wnioski są rozbudowane, zwłaszcza w odniesieniu do celów. W mojej opinii niektóre z nich mogłyby być połączone w jeden.

Streszczenie w języku polskim i angielskim są umieszczone dość nietypowo na początku rozprawy. W opinii recenzenta streszczenie powinno zawierać cele i wnioski z pracy.

Piśmiennictwo jest bogate, obejmuje 48 pozycji; dominuje piśmiennictwo zagraniczne, jest ono odpowiednio dobrane i wykorzystane w pracy. Stanowi dobry przegląd aktualnej literatury dotyczącej przeprowadzanych badań i dowodzi dobrej znajomości badanego zagadnienia.

Rozprawa napisana jest poprawnym językiem, z dużą dbałością o stronę graficzną. Autorka zachowuje właściwe proporcje pomiędzy poszczególnymi częściami rozprawy.

Doktorantka wykazała się umiejętnością formułowania i rozwiązania aktualnego problemu badawczego, uzyskała interesujące i ważne wyniki oraz przedstawiła dobrą znajomość problematyki prowadzonych badań. Doktorantka osiągnęła zamierzone cele, dając dowód umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Podsumowując, rozprawa jest oryginalnym dorobkiem autorki; spełnia warunki określone w art. 13 ust 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.Nr 65, poz. 595, z późn. zm.).

**Wnoszę do Rady Naukowej Instytutu Genetyki Człowieka PAN o dopuszczenie magister Marty Elżbiety Kasprzyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

**Jednocześnie wnoszę o wyróżnienie rozprawy.**

Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil

