



Dr hab. n. med. Anita Chudecka-Głaz
Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej
Dorosłych i Dziewcząt SPSK 2 PUM
Ul. Powstańców Wlkp. 72
70-111 Szczecin

Szczecin, dnia 26.09.2023

**Ocena rozprawy doktorskiej lek. Jakuba Dobrocha pt.
„Rola wybranych osi chemokina-receptor w patogenezie raka endometrium”.**

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Jakuba Dobrocha zawarta jest na 83 stronach i podzielona na konwencjonalnie przyjęte rozdziały.

We wstępie Autor zwięźle omówił wszystkie najważniejsze aspekty związane z rakiem endometrium od epidemiologii poprzez klasyfikację i zaawansowaną diagnostykę, do metod leczenia nowotworu. Szczególną uwagę w tej części pracy doktorskiej poświęcił natomiast roli chemokin w procesie nowotworzenia, ze szczególnym uwzględnieniem raka endometrium który był przedmiotem dociekań naukowych doktoranta. W ostatnich latach wiele miejsca poświęca się roli cytokin w procesie kancerogenezy, które odgrywają niezwykle ważną rolę na wielu etapach tworzenia nowotworu, między innymi mogą regulować ruch komórek układu odpornościowego. Jest to bardzo istotna rola tych białek zwłaszcza w aspekcie aktualnie rozszerzających się wskazań do zastosowania inhibitorów punktów kontrolnych w ginekologii onkologicznej i w raku endometrium. Mechanizmy działania poszczególnych chemokin różnią się między sobą. Cytokiny CC przyciągają monocyty, limfocyty T i NK, a chemokiny CXC neutrofile, limfocyty T i komórki dendrytyczne. Inne mechanizmy ich działania polegają na funkcjach mitogennych, angiogennych, hamowaniu apoptozy oraz sprzyjaniu przemianie nabłonkowo-mezenchymalnej odrywającej bardzo ważną rolę w uruchomieniu kaskady przerzutowania. W rozwoju raka endometrium chemokiny mają możliwość oddziaływania na komórki macierzyste oraz podścielisko guza. W piśmiennictwie dotyczącym związku nowotworów złośliwych z działaniem cytokin potwierdzono związek wzrostu ekspresji wybranych białek oraz ich receptorów w tkance nowotworowej, ze stopniem klinicznego

zaawansowania, obecnością przerzutów w węzłach chłonnych oraz gorszymi parametrami przeżycia. Co może być niezwykle interesujące z punktu widzenia lekarza onkologa, możliwość związku ekspresji wybranych chemokin z wykształceniem oporności na chemioterapię. Biorąc to wszystko pod uwagę wydaje mi się, że wybór tematu rozprawy doktorskiej był niezwykle interesujący aktualny i istotny naukowo.

Cele naukowe rozprawy wyznaczone przez Autora to:

1. Określenie ekspresji wybranych chemokin oraz ich receptorów w tkankach raka endometrium oraz ich porównanie z grupą kontrolną.
2. Ocena korelacji analizowanych białek z właściwościami nowotworu.

Do realizacji celów Doktorant zastosował odpowiednią metodykę oraz zgromadził odpowiedni materiał badawczy.

Do badania włączono 49 pacjentek z rozpoznaniem rakiem endometrium w stadium zaawansowania I, II oraz 48 kobiet zdefiniowanych jako grupa kontrola. Stanowiły ją pacjentki poddane operacjom usunięcia macicy z przyczyn innych niż onkologiczne. Kryterium wyłączenia z analizy stanowiło rozpoznanie innej zmiany nowotworowej pochodzenia nabłonkowego. Materiał badawczy był gromadzony w latach 2018-2020 i pochodzi z Kliniki Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej Uniwersyteckiego Centrum Onkologii USK w Białymstoku. Materiał tkankowy był pobierany czasie zabiegu operacyjnego, a ostateczne preparaty do analizy pozyskano z archiwum Zakładu Patomorfologii Lekarskiej UMB. Ekspresji chemokin i ich receptorów dokonywano przy pomocy ilościowej reakcji polimerazy łańcuchowej w czasie rzeczywistym oraz przy pomocy metody immunohistochemicznej.

Wyniki zostały przedstawione w 15 tabelach oraz na 16 rycinach.

Porównując grupę badaną z grupą kontrolną, w analizie PCR Autor uzyskał istotnie większą ekspresję genów CXCL10, CCL20 oraz istotnie mniejszą genu CXCL12 w tkance raka endometrium. Analizowane białka dla których stwierdzono istotne różnice w ekspresji genów zostały poddane analizie immunohistochemicznej z podziałem na tkanki endometrium i tkanki podścieliskowe, gdzie potwierdzono różnice w ekspresji wybranych białek. Dodatkowo stwierdzono, że ekspresja CCL20 jest większa zarówno w endometrium jak i w podścielisku u kobiet z rakiem endometrium, CXCL10 tylko w komórkach nabłonkowych, a CXCL12 jest istotnie większa w grupie kontrolnej w tkankach podścieliska. Doktorat nie stwierdził istotnych różnic w ekspresji białek w zależności od wieku, BMI, chorób współistniejących czy też przy współwystępowaniu łagodnych torbieli jajników. W przypadku jednoczesnego występowania

mięśniaków macicy stwierdzono istotnie większą ekspresję genów dla receptorów CXCR7 oraz CCR2. Spośród cech klinicznych raka endometrium Autor wykorzystał do porównania stopień klinicznego zaawansowania FIGO IA vs IB (głębokość naciekania mięśniówki macicy), FIGO I vs II oraz wielkość guza pierwotnego. Doktorant stwierdził większą ekspresję białka CCL20 w podścielisku guza w stopniu zaawansowania FIGO II, wyższą ekspresję CXCL10 w tkankach nabłonkowych u kobiet, u których głębokość naciekania nowotworu wynosiła mniej niż 50% oraz mniejszą ekspresję genu CXCL10 u kobiet z guzem mniejszym niż 25 mm. W dysertacji znajdziemy też wyniki dla oceny korelacji badanych zmiennych, stwierdzające silną dodatnią korelację pomiędzy ligandem CXCL10 a receptorem CXCR3 oraz istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy ligandem CXCL12 oraz receptorem CXCR7.

Na podstawie przeprowadzonych badań Autor sformułował 10 interesujących wniosków, które odpowiadają postawionym celom. Najbardziej interesujące wnioski dotyczą chemokiny CXCL10, CXCL 12 oraz CCL20.

Autor uważa, że obniżona ekspresja genu CXCL12 oraz kodowanej przez niego chemokiny w grupie pacjentek z rakiem endometrium może mieć związek z niskim stopniem zaawansowania analizowanych pacjentek oraz niższym średnim wiekiem analizowanej grupy kontrolnej.

Wysoka ekspresja genu CCL20 oraz niska ekspresja kodowanego białka może sugerować, że do efektywnej ekspresji konieczna jest dodatkowa aktywacja mechanizmu molekularnego odpowiadającego za aktywację CCL20 (np. szlaku RANK/RANKL).

Zwiększona ekspresja genu oraz kodowanej przez niego chemokiny CXCL10 może potwierdzać jej rolę ochronną w grupie pacjentek z niskozaawansowanym rakiem endometrium, co sugerują doniesienia naukowe dotyczące roli CXCL10. Dodatkowo mniej zaznaczona ekspresja CXCL10 w grupie kobiet z rakiem endometrium, który nacieka >50% mięśniówki pozwala na wysunięcie hipotezy o związku ekspresji tej chemokiny z konkretną cechą morfologiczną guza. Autor uważa, że dalszych badań wymaga rola osi CXCL10-CXCR3 w przypadkach raka endometrium o różnym stopniu zróżnicowania oraz w różnych stopniach zaawansowania klinicznego, a wyniki sugerują możliwą rolę zwiększonej ekspresji CXCL10 jako korzystnego czynnika prognostycznego. Podobne dane w literaturze dotyczą raka jelita grubego.

Dyskusja jest przeprowadzona poprawnie i wyczerpująco. Autor zwraca uwagę i tłumaczy pewne elementy badania, które czytając na etapie omawiania wyników mogą budzić u recenzenta pewne wątpliwości. Np. brak w badaniu pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium. Wszystkie wątpliwości, które spotkał Doktorant w trakcie pracy naukowej nad rozprawą doktorską w dyskusji wyjaśnione, co pokazuje dojrzałość naukową Autora.

Piśmiennictwo w liczbie 143 jest dobrze dobrane i prawidłowo cytowane w tekście.

Przedstawiona mi do oceny dysertacja lek. Jakuba Dobrocha dotyczy istotnego problemu medycznego zwłaszcza w dobie wzrostu ilości zachorowań na raka endometrium i niepokojących danych dotyczących umieralności z powodu tego nowotworu w Polsce i na świecie.

Dysertacja stanowi rozwiązanie problemu klinicznego, odpowiada na zadane pytania i cele badawcze. Co istotne przeprowadzone badania są bezpośrednio związane z działalnością kliniczną Autora. Jest przygotowana bardzo starannie.

Z drobnych uwag:

1. Poprawne merytorycznie, ale mało czytelne cele pracy.
2. Kilka drobnych pomyłek edytorskich.
3. Brak informacji w jakim laboratorium zostały przeprowadzone badania PCR oraz badania immunohistochemiczne.

Podsumowując uważam, że przedstawiona mi do oceny dysertacja lek. Jakuba Dobrocha pt. "Rola wybranych osi chemokina-receptor w patogenezie raka endometrium", spełnia wymogi merytoryczne i formalne stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. Dz. U. z 2017 r. poz. 1789) w związku z art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U z 2018 r. poz. 1669 z poźn.zm.).

Uwagi nie zmieniają wartości rozprawy i mogę tym samym przedstawić wniosek Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lekarza Jakuba Dobrocha do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

 Podpisano przez/ Signed by:
ANITA
CHUDECKA-GŁAZ
Data/ Date: 26.09.2023 11:35
mSzafir

