

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

Rak endometrium jest 6tym najczęstszym nowotworem rozpoznawanym na świecie i najczęściej rozpoznawanym nowotworem narządu płciowego kobiet w Europie i USA. Nowotwór ten powstaje głównie w okresie pomenopauzalnym. Rak endometrium jest bez wątpienia chorobą cywilizacyjną. Czynnikiem ryzyka związanym z rozwojem cywilizacyjnym jest zwiększona liczba osób otyłych w populacji, zwiększenie odsetka osób z cukrzycą typu II oraz nawykami żywieniowymi, a także wydłużenie oczekiwanego czasu życia. W ostatnim czasie do stratyfikacji chorych z rakiem endometrium na grupy niskiego i wysokiego ryzyka włączono wyniki badań molekularnych. Pomimo tego dotychczasowy postęp w leczeniu jest wciąż niesatysfakcjonujący.

Poszerzenie wiedzy na temat ekspresji wybranych cytokin i receptorów u pacjentek z rakiem endometrium stwarza szansę na wprowadzenie nowych substancji terapeutycznych w tej chorobie. Tak więc, wybór tematu a także sposób jego opracowania świadczy o dojrzałości doktoranta oraz rozległej wiedzy zawodowej, zaś sposób przeprowadzenia analizy o pełnej świadomości słabych i mocnych stron tej pracy.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska pt. „Rola wybranych osi chemokina-receptor w patogenezie raka endometrium.” ma typowy układ dla tego rodzaju opracowań i składa się ze: spisu treści, spisu tabel i rycin, wykazu skrótów, wstępu, celu pracy, materiału i metodyki, wyników badań, dyskusji, wniosków, streszczeń w języku polskim i angielskim, piśmiennictwa oraz skanu zgody komisji bioetycznej. W sumie zawarte to jest na 84 stronach tekstu zawierającego 15 tabel oraz 17 rycin.

Wstęp zawarty na 16 stronach, stanowi bardzo rzetelnie i precyzyjnie przygotowane omówienie nowotworu błony śluzowej endometrium. We wstępie znajduje się dokładny przegląd piśmiennictwa nt. wybranych cytokin i ich znaczenia w patogenezie i potencjalnego wykorzystania w leczeniu raka endometrium.

Cel pracy przedstawiony jest jasno i krótko. Postawione zadania są logiczne i dobrze odzwierciedlają założenia badawcze pracy.

W rozdziale materiał i metodyka jasno przedstawiono kryteria włączenia do badania. Rozdział obejmuje 3 strony i przedstawiono w nim metodykę i plan badania.

Na uwagę zasługuje liczebność grupy badanej obejmująca 49 pacjentek z rakiem endometrium oraz grupa kontrolna obejmująca 48 pacjentek. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej została przedstawiona w rozdziale „Wyniki”, a powinna być umieszczona w rozdziale „Materiał i metodyka”. Pacjentki w grupie badanej i kontrolnej różniły się istotnie statystycznie wiekiem i BMI. Zostało to jednak szczegółowo wyjaśnione w dyskusji. Badania przeprowadzono w Uniwersyteckim Centrum Onkologii USK w Białymstoku, a próbki do analizy uzyskano z archiwum Zakładu Patomorfologii Lekarskiej UM w Białymstoku.

Analiza statystyczna przeprowadzona jest prawidłowo, dobór testów statystycznych adekwatny do analizowanych parametrów.

Wyniki przedstawiono na 28 stronach, starannie opracowane, z rycinami i tabelami. Przedstawiony materiał jest przeanalizowany w oparciu o bardzo dobrze dobrane metody statystyczne i jest ogromnym atutem tej rozprawy.

Bardzo ciekawą obserwacją wyciągniętą na podstawie przeprowadzonej analizy wyników jest stwierdzenie wyższej ekspresji genu chemokiny CCL20 u pacjentek z wyższym stopniem zaawansowania choroby w odniesieniu do pacjentek z niższym stopniem zaawansowania. Sugeruje to możliwość wykorzystania inhibitorów tej cytokiny w leczeniu raka endometrium.

Kolejną wartościową i oryginalną obserwacją Doktoranta uważam odnotowanie wyższej ekspresji chemokiny CXCL10 u pacjentek gdzie naciekanie mięśnia macicy było <50% i z mniejszą objętością guza. Wykazano także wyższy poziom ekspresji genu i białka CXCL10 w grupie badanej w odniesieniu do grupy kontrolnej. Jednocześnie analiza ekspresji CXCL10 w endometrium atroficznym oraz nie-atroficznym wykazała brak lub słabą ekspresję w endometrium atroficznym.

Interesującą obserwacją jest także analiza ekspresji CXCR7, CCR2 i CCR6 w grupie kontrolnej. Stwierdzono większą ekspresję CXCR7 i CCR2 u pacjentek bez mięśniaków macicy w odniesieniu do pacjentek z mięśniakami macicy. U pacjentek z mięśniakami macicy w grupie kontrolnej wykazano natomiast wyższą ekspresję CCR6.

Dyskusja przedstawiona jest na 6 stronach i odnosi uzyskane wyniki do odpowiednio dobranych danych literaturowych. Autor porównuje wyniki własnych obserwacji z danymi z piśmiennictwa. Zwraca uwagę na rozbieżności w przedstawionych pracach. W analizie wyników własnych umiejętnie interpretuje różnice z wynikami innych autorów. Minusami

badania jest wyłączenie z grupy badanej pacjentek z bardziej zaawansowanym rakiem endometrium oraz brak analizy i odniesienia ekspresji cytokin do statusu molekularnego. Zostało to jednak omówione i wyjaśnione w dyskusji.

Najistotniejsze obserwacje znalazły odbicie w 10 wnioskach. Wnioski skonstruowane prawidłowo na podstawie uzyskanych wyników.

Piśmiennictwo obejmuje 143 pozycje. Piśmiennictwo dobrane jest bardzo dobrze, autor opiera się na najnowszych doniesieniach.

Praca zredagowana jest starannie i napisana poprawnym językiem. Drobne uchybienie redakcyjne w postaci literówek czy brak skrótów NSMP w wykazie skrótów nie wpływają na bardzo wysoką ocenę merytorycznej wartości przeprowadzonej oceny. Praca prezentuje ogromny materiał kliniczny i jest oryginalnym osiągnięciem autora.

Wnioski końcowe

Podsumowując, pragnę podkreślić, że lek. Jakub Dobroch wykazał duże umiejętności prowadzenia badań, zdolności interpretacji wyników oraz wyciągania wniosków. Recenzowana dysertacja ma duże znaczenie uytylitarne, a także posiada aspekt poznawczy.

Praca pt. „Rola wybranych osi chemokina-receptor w patogenezie raka endometrium.” spełnia wymogi merytoryczne i formalne stawiane rozprawom doktorskim (art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r., Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce).

Wobec powyższego zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z wnioskiem o przyjęcie rozprawy i o dopuszczenie lek. Jakuba Dobrocha do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Rafał Tarkowski

Prof. dr hab. n. med. Rafał Tarkowski
specjalista ginekolog położnik
specjalista ginekologii onkologicznej
6955238

