Dr hab. med.Waldemar Och
Oddział Neurochirurgiczny
10-561 Olsztyn
ul. Żołnierka 18
mail: waldekoch@o2.pl, t. 606991971

Olsztyn 3.01.2021 r

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek.Kamila Jaczuna na temat : Ocena wybranych markerów proliferacji, apoptozy oraz ekspresja czynników HIF-1 alfa oraz VEGF w guzach przysadki mózgowej

Promotor: dr hab.n.med. Joanna Reszeć

Podstawą opracowania recenzji była uchwała Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z dn. 26.11.2020 r.

Nowotwory przysadki mózgowej stanowią istotną, bo trzecią część guzów mózgu. Niezależnie od podziałów topograficznych, histologicznych, czy też funkcjonalnych, czy są czynne, czy też obojętne hormonalnie guzy te raczej mają powolny i dość łagodny łagodny przebieg. Jednak w kilkunastu procentach ich rozrost oraz kliniczny przebieg jest zdradliwy i inwazyjny, i pomimo leczenia dają wznowy miejscowe, a nawet przerzuty odległe. Ich inwazyjny przebieg uzależniony jest od zajęcia przyległych do siodła tureckiego struktur, takich jak zatoki jamiste, klinowa czy nn. wzrokowe, czyli właściwości anatomicznych, ale też, a właściwie zwłaszcza od aktywności parametrów molekularnych cechujących toczący się w siodle tureckim proces nowotworowy.

Autor pracy doktorskiej podjął się próby oceny ekspresji wybranych czynników biorących udział w procesie apoptozy, angiogenezy i proliferacji komórek nowotworowych w gruczolakach niewydzielających i rakach

przysadki mózgowej oraz ich korelacji z parametrami klinicznymi, takimi jak płeć, wiek pacjenta, obraz histologiczny nowotworu.

We wstępie autor szczegółowo przedstawia epidemiologię, objawy kliniczne, możliwości diagnostyczne, sposoby leczenia, radiologiczne i histologiczne uwarunkowania podziałów guzów przysadki mózgowej, czy jak sugeruje autor za międzynarodowym klubem patologii przysadki - „ guzów neuroendokrynnych przysadki ( PitNET ), wykazując się dużą znajomością przedstawionego tematu. W dalszej części pracy dr Jaczun bardzo wnikliwie omawia rolę czynników molekularnych mogących mieć wpływ na rozwój guza przysadki mózgowej. Skupił się na białkach komórkowych, aktywnych w procesach apoptozy, proliferacjii i angiogenezy, a więc mechanizmach prowadzących do tumorogenezy.

Apoptoza, czyli proces programowanej śmierci komórki ma istotne znaczenie w wielu typach nowotworów. W jej regulacji biorą udział białka proapoptyczne i antyapoptyczne. Autor podjął się oceny ekspresji białka BCL-2, najsilniejszego inhibitora apoptozy oraz białka Bax - promotora apoptozy w guzach przysadki. Bcl2 zlokalizowane na zewnętrznej błonie mitochondriów hamuje uwalnianie cytochromu c i AIF ( Apoptosis Inducing Factor ) z mitochondriów, natomiast Bax pobudza ich uwalnianie. Prowadzi to do kaskady wielu reakcji, których końcowym efektem jest śmierć komórki. Niewykluczone, że wzajemny stosunek tych dwóch białek ma istotne znaczenie w procesie apoptozy.

W procesie angiogenezy odgrywa rolę wiele mechanizmów. Jednym z nich jest niedotlenienie komórek stymulujące produkcję białka HIF - 1. Białko to jest uważane za główny regulator odpowiedzi komórkowej i systemowej na hipoksję. Nadekspresja HIF - 1 stwierdzana jest w wielu nowotworach, w tym mózgu np. glejakach. Białko to promuje wzrost komórek nowotworowych poprzez inicjowanie procesów angiogenezy i regulowanie metabolizmu komórkowego w warunkach niedotlenienia. Innym, głównym regulatorem angiogenezy jest śródbłonkowy czynnik wzrostu ( VEGF ), który odpowiada za tworzenie nowych naczyń podczas rozwoju embrionalnego / vasculgeneza / i naczyń z już istniejących

struktur / angiogeneza / stymulując migrację i proliferację komórek śródbłonka. Ekspresja czynnika VEGF sprzyja promocji rozwoju tkanki nowotworowej i powstawaniu przerzutów ,zwłaszcza w warunkach hipoksji i nadekspresji HIF - 1.

Do czynników molekularnych odpowiedzialnych za apoptozę i proliferację komórkową jest białko p53. jest ono kodowane przez gen supresorowy p53 na krótkim ramieniu chromosomu 17. Gen ten aktywuje geny naprawcze DNA lub kieruje komórkę na drogę apoptozy. Nadekspresja białka p53 powiązana jest często z procesem nowotworowym i niekorzystnym przebiegiem klinicznym. Występuje ona często, między innymi w guzach mózgu np. w glejakach. Markerem diagnostycznym proliferacji komórkowej jest białko Ki - 67 ( MIB - 1 ), kodowane przez gen na chromosomie10. Nie ulega ekspresji w komórkach spoczynkowych lub fazie G0. Ekspresja Ki- 67 odgrywa rolę w rozróżnieniu nowotworów łagodnych od złośliwych, w których jego ekspresja jest wysoka.

Do celu pracy, oceny ekspresji w/w czynników w guzach przysadki i ich korelacji z parametrami klinicznymi autor objął badaniem 62 pacjentów z guzami przysadki, w tym 16 ze zmianami wstecznymi, 43 o typie gruczolaka , 2 atypowe ( inwazyjne ) i 1 rak neuroendokrynny. Dobór badanych czynników molekularnych do badań jest ciekawy i właściwy, ponieważ mają one istotny udział w procesie powstawania nowotworu.

Zastosowana do badań ocena histologiczna, immunohistochemiczna oraz charakterystyka kliniczna badanych pacjentów jest prawidłowa i nie budzi zastrzeżeń.

Uzyskane wyniki potwierdziły cel pracy i wykazały ekspresję badanych czynników molekularnych w guzach przysadki mózgowej. Autor potwierdził zależność ekspresji Ki - 67 od agresywności biologicznej gruczolaków przysadki typu niewydzielającego. Ekspresja białka p53 była wyższa w gruczolakach inwazyjnych i raku endokrynnym oraz ze zmianami wstecznymi. Podobne wnioski stwierdzono w przypadku białka Bcl -2 , HIF - 1 i VEGF. Przeciwnie ekspresja białka Bax była bardziej znamienna w gruczolakach bez zmian wstecznych. Wyniki uzyskane przez

autora sugerują powiązanie zmian wstecznych w gruczolakach przysadki z z zaburzeniami procesów apoptozy oraz ekspresją czynników indukowanych hipoksją ( HIF - 1,VEGF ).

W dyskusji dr Jaczun potwierdza bogatą wiedzę na badany temat, popartą bogatym piśmiennictwem. Konfrontuje swoje wyniki z innymi autorami. W piśmiennictwie brak dotychczas jednoznacznych danych na temat ekspresji badanych przez autora czynników molekularnych na proces nowotworowy guzów przysadki mózgowej. Uzyskane wyniki potwierdzają ich udział w patologii nowotworowej przysadki. Ocena tych parametrów może być wykorzystana w prognostyce rozwoju nowotworu, jego wznowie czy w wyborze terapii. Uzyskane wyniki mają więc aspekt praktyczny, prognostyczny, ale wzbogacają też naszą wiedzę na temat patologii guzów przysadki mózgowej. Wyniki te mogą być też podstawą do zbadania ich korelacji z przebiegiem klinicznym tych guzów, np. częstością wznowy, czy czasem wolnym od progresji oraz radiologicznymi cechami inwazji nowotworu.

Przedstawiona do recenzji praca liczy 95 stron opracowanych komputerowo, 18 rycin ukazujących ekspresję badanych parametrów, 3 tabele z badanym materiałem klinicznym, 26 fotografii preparatów histopatologicznych przedstawiających badane markery proliferacji i apoptozy komórek oraz wykaz używanych skrótów. Praca zawiera 219 pozycji piśmiennictwa polskiego i zagranicznego uszeregowanych według cytowań.

Z obowiązku recenzenta sygnalizuję obecność w pracy kilku błędów stylistycznych. W metodologii brak jest opisu zastosowanych metod statystycznych, lecz nie ma to znaczenia, ze względu na ich niewielką ilość w pracy. Przedstawione uwagi w żadem sposób nie pomniejszają wartości pracy doktorskiej, którą uważam za oryginalną, ciekawą i wartościową.

Dr. Jaczun wykazał się umiejętnością prowadzenia tematyki badawczej, formułowania hipotez badawczych, używania narzędzi statystycznych, analizą uzyskanych wyników, umiejętnością prowadzenia dyskusji i stawianiem wniosków. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych

i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki ( Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm ) w związku z art.179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce ( Dz.U. z 2018r. poz.1669 z późn.zm).

Stawiam wniosek do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Kamila Jaczuna do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. med. Waldemar Och

Dr hab. n. med. Waldemar Och
specjalista neurochirurg
5478768