

Recenzja rozprawy doktorskiej w dziedzinie nauk medycznych,

dyscyplina medycyna

**„Ocena ekspresji i stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1)
i białek wiążących IGF w osoczu i tkance nowotworowej u chorych z rakiem
podstawnocomórkowym”**

lek. Magda Marek-Safiejko

Promotor dr hab. n.med. Hanna Myśliwiec

Raki skóry, w tym rak podstawnocomórkowy (*basal cell carcinoma*, BCC) należy do najczęściej występujących nowotworów złośliwych stwierdzanych wśród osób rasy kaukaskiej. Cechuje go powolny wzrost oraz miejscowa złośliwość. W literaturze szeroko opisywane są czynniki ryzyka, a w większości przypadków BCC podkreślana jest rola aktywacji szlaku Hedgehog (Hh), głównie w postaci inaktywacji receptora PTCH1 (Patched 1) lub onkogennej aktywacji receptora SMO (Smoothened). Badania dotyczące biologii nowotworów skóry, w tym poznanie szlaków genetyczno-molekularnych oraz biochemicznych są niezwykle istotne dla dalszego rozwoju wiedzy dotyczącej patogenezy, a także rokowania w raku podstawnocomórkowym.

Rozprawa doktorska lek. Magdy Marek-Safiejko nt. „**Ocena ekspresji i stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1) i białek wiążących IGF w osoczu i tkance nowotworowej u chorych z rakiem podstawnocomórkowym**”, zatem dobrze wpisuje się w obecne trendy badawcze.

Przedłożony do oceny manuskrypt w twardej oprawie napisany jest w sposób przejrzysty i logiczny, zawiera 86 stron maszynopisu i posiada układ typowy dla dysertacji doktorskich. Składa się z sześciu głównych rozdziałów rozpoczynając od wstępu, przez cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję oraz wnioski. Zawiera 30 rycin i 5 tabel, które są

umieszczone w tekście, co ułatwia czytelnikowi zapoznanie się z prezentowanym materiałem i wynikami. Autorka cytuje 115 pozycji piśmiennictwa. Całość uzupełniona jest streszczeniami w języku polskim i angielskim.

Praca wykonana jest w sposób rzetelny, edytorsko poprawny, wskazując na dobry warsztat badawczy Doktorantki.

Wstęp pracy stanowi wyczerpujące opracowanie pogładowe, dotyczące aktualnej wiedzy na temat etiopatogenezy raka podstawnocomórkowego. Doktorantka w sposób zwięzły omawia czynniki kancerogenne, uwarunkowania genetyczne, patogenezę molekularną oraz prezentacje kliniczne raka podstawnocomórkowego. Ponadto opisuje budowę, mechanizm działania oraz rolę insulinopodobnych czynników wzrostu w patogenezie wybranych nowotworów z uwzględnieniem roli szlaku IGF-1/IGFBP/IGF1R w patogenezie raka skóry.

Wprowadzenie porusza zatem wszystkie ważne aspekty prezentowane w pracy doktorskiej ze szczegółowym omówieniem funkcjonowania szlaku IGF-1/IGFBP/IGF1R wprowadzając do kolejnego rozdziału jakim jest cel pracy.

W rozdziale „Cele pracy” doktorantka prezentuje hipotezę związaną z rolą szlaku IGF-1/IGFBP/IGF1R w patogenezie raka podstawnocomórkowego. Przedstawia cztery jasno określone cele badawcze dotyczące między innymi: oceny ekspresji oraz stężenia IGF-1, białek wiążących IGF-1: IGFBP-3, IGFBP-5, jak również stężenia receptora IGF1R w osoczu i tkance u chorych na BCC z odniesieniem stężeń badanych parametrów do grupy kontrolnej.

W sekcji „Materiał i metody” doktorantka charakteryzuje grupę badaną i kontrolną, bardzo szczegółowo prezentuje sposób pozyskiwania materiału do badań, metodologię oznaczeń dotyczących wykrywania obecności IGF-1, białek wiążących IGFBP-3, IGFBP-5 oraz stężeń IGF-1, białek wiążących IGFBP-3, IGFBP-5, jak również receptora IGF1R.

W kolejnym rozdziale „Wyniki” doktorantka przedstawia charakterystykę kliniczną pacjentów (8 rycin) oraz ekspresję IGF-1, IGFBP-3, IGFBP-5 w badaniu *Western Immunoblot* (3 dwupanelowe ryciny). Pozostałe wyniki prezentowane są na kolejnych 15 rycinach oraz w formie 4 tabel. Dotyczą one porównania stężeń badanych parametrów między tkanką raka

podstawnokomórkowego i tkanką zdrową, osoczem chorych na BCC i osoczem w grupie kontrolnej, tkanką raka podstawnokomórkowego i osoczem chorych na BCC, ponadto tkanką i osoczem w grupie kontrolnej.

Część doświadczalna graficznie i stylistycznie bardzo poprawnie wyglądająca zawiera kilka niejasności:

1. Strona 28: podrozdział 3. Wykrywanie obecności IGF-1 oraz białek wiążących IGFBP-3 i IGFBP-5. „Badania wykonane techniką *Western Immunoblotu* wielokrotnie powtarzano, wykorzystując materiał od różnych pacjentów”.

Wyjaśnienia wymaga stwierdzenie dotyczące powtarzania badania - „wielokrotnie”- ile razy? w jaki sposób oraz w których oznaczeniach?, „w materiale od różnych pacjentów”- których?

2. Strona 29: „Porównując dwie zmienne niezależne zastosowano nieparametryczny test U Manna - Whitney’a”.

W przypadku wykorzystania nieparametrycznego testu U Manna-Whitney’a bazującego na porównaniu wartości mediany w obu porównywanych grupach - w jakim celu w tabelach 2, 3 i 4 podano średnie i odchylenia standardowe ?

3. Na rycinach 16, 17, 19, 22, 23, 25, i 26 proponowane: zrezygnować na osi pionowej (odciętej) ze skali ukazującej wartości ujemne .

4. Strona 29: „Wyznaczono także współczynnik korelacji porządku rang Spearmana”. Nieparametryczny test korelacji porządku rang Spearmana testuje hipotezę zerową o istnieniu korelacji monotonicznej (dodatniej lub ujemnej) nie jest natomiast związany ze wskazaniem istotnej (lub nie) korelacji (regresji) liniowej. Na rycinach 27, 28 i 29 istnienie takiej zaznaczono. Przykładowo na ryc. 27, której współczynnik korelacji ma bardzo wysoką wartość równą $R=0,939$ przy $p=0,003$; na wystąpienie monotoniczności (o kierunku dodatnim - rosnącej) mają wpływ jedynie dwa punkty. Jeśli badano 29 pacjentów dlaczego na tym wykresie punktowym jest o wiele mniej punktów ?

5. Strona 30: „ Przed przystąpieniem do interpretacji wyników grupę chorych na BCC podzielono na szereg podgrup uwzględniając: wiek, czas trwania choroby, lokalizację i postać guza, liczbę zmian, obecność owrzodzenia, jego wielkość i nawrotowość”.

W tabeli 5 (strona 61) nie uwzględniono wszystkich powyższych czynników.

6. W całym manuskrypcie brak podanych jednostek w wykonanych oznaczeniach dotyczących stężeń ocenianych parametrów na rycinach od 16 do 30 oraz w tabelach od 1 do 4.

Rozdział „Dyskusja” jest dobrze napisaną częścią dysertacji, w której Doktorantka umiejętnie przeanalizowała uzyskane wyniki i odniosła je do istniejących, nielicznych doniesień literaturowych, co świadczy o unikatowym charakterze prowadzonej analizy.

Na stronie 64 uściślenia wymaga zdanie dotyczące jego ostatniej części: „Również w badaniu metodą ELISA stwierdzono, że stężenie IGF-1 jest istotnie statystycznie wyższe w osoczu, niż w tkance osób z BCC. Podobną zależność zaobserwowano w grupie kontrolnej”

W rozdziale „Wyniki” na stronie 54 podrozdział 6. „Porównanie stężenia badanych parametrów między tkanką a osoczem osób z grupy kontrolnej” Doktorantka podaje, że „W grupie kontrolnej, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w stężeniu IGF-1 w tkance w porównaniu do osocza”. Natomiast stwierdzenie w zdaniu zacytowanym w dyskusji prawdopodobnie dotyczy „wyższego stężenia IGF-1 uwolnionego w osoczu osób zdrowych w porównaniu do stężenia w tkance zdrowej grupy kontrolnej” (strona 55).

Doktorantka zrealizowała postawione cele badawcze.

W kolejnym rozdziale „Wnioski” Doktorantka zawarła cztery wnioski.

Dwa ostatnie wnioski korespondują z celem pracy i odnoszą się do realizacji celu pracy badawczej. Dwa pierwsze wnioski stanowią jednak ogólne podsumowanie wiedzy dotyczącej raka podstawnokomórkowego: 1. konieczności wdrożenia programów wczesnej diagnostyki raków skóry u chorych w podeszłym wieku oraz 2. konieczności wyboru radykalnych metod leczenia, planowania kontroli i poszukiwania możliwości terapeutycznych - czego nie analizowano w powyższej rozprawie doktorskiej, dlatego też w moim odczuciu zamieszczone są niepotrzebnie i nieadekwatnie do stawianych w pracy celów.

Streszczenia polsko-angielskie są napisane poprawnie poza dodanymi dwoma pierwszymi wnioskami nie wynikającymi bezpośrednio z celów powyższej pracy.

W ostatniej części praca zakończona jest zestawieniem cytowanego piśmiennictwa polskojęzycznego i światowego (łącznie 115 pozycji), większość z nich opublikowana została w ciągu 5-8 ostatnich lat.

W pracy wkradły się drobne błędy edycyjne wymagające korekty językowej oraz uzupełnień:
strona 9: Fitzpatrick zamiast Fitzpatrik, nomenklaturowe: strona 9 i 10: oparzenia słoneczne zamiast poparzenia słoneczne, strona 10: rumień zamiast zaczerwienienie, strona m.in. 23, 24

(i w dalszych częściach całego manuskryptu) rak płaskonabłonkowy zamiast kolczystokomórkowy, strona 36: powierzchowny zamiast powierzchniowy.

Strona 23: Niefortunne pomyłkowe określenie „Istotną rolę szlaku IGF-1/IGFBP/IGF1R udokumentowano również w przypadku rozwoju *raków skóry jak czerniak* czy rak kolczystokomórkowy” powinny być zamienione na: „rozwoju nowotworów złośliwych skóry”, gdyż czerniak nie jest rakiem.

Ponadto brakuje rozwinięcia wybranych skrótów nie ujętych zarówno w opisie w tekście głównym oraz w wykazie skrótów: strona 18: FGF oraz wybranych skrótów zastosowanych w rycinie 3: (RAS/RAF/MEK/ERK oraz w tekście na stronie 19: „Ras/Raf/MAP oraz (P13K)/Akt/p70s6 .

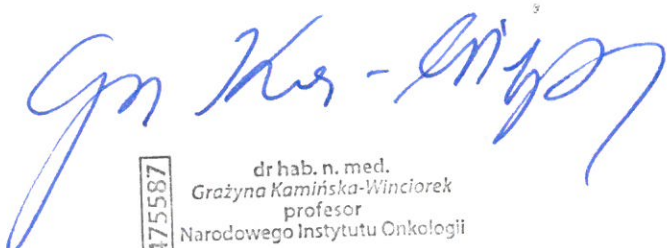
We wszystkich tabelach od 1 do 4 brak wyjaśnienia w opisie tabeli oraz wykazie skrótów określenia „ns”.

Warto podkreślić, że w przypadku m.in. ognisk lub typów nowotworów (liczebniki policzalne). należy używać określenia liczba, a nie ilość (strona 8, 34, 63).

Pomimo wyszczególnionych uwag dotyczących realizacji celu badawczego i analizy uzyskanych wyników w pracy, mają one na celu w przyszłości przyczynić się do jej poprawy i przynieść lepsze zrozumienie w kręgach badawczych, uwzględniając również dalsze publikacje prezentowanych wyników. Doktorantka podjęła się nowatorskiego i interesującego w aspekcie naukowym zadania, a całość realizowanego założenia oceniam pozytywnie.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska odpowiada aktualnym warunkom określonym w Ustawie o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki z późniejszymi zmianami. (Art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. Dz. U. z 2017 r., poz. 1189).

W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Naukowej Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie lek. Magdy Marek-Safiejko do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


3475587 dr hab. n. med.
Grażyna Kamińska-Winciorek
profesor
Narodowego Instytutu Onkologii
SPECJALISTA DERMATOLOG - WENEROLOG

Gliwice, 2020.09.28.

dr hab.n.med. Grażyna Kamińska-Winciorek

Profesor Narodowego Instytutu Onkologii-
Państwowego Instytutu Badawczego

w Gliwicach

Kierownik Zespołu ds. Raka i Czerniaka Skóry,
Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii,

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii
Sklódowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy

Oddział w Gliwicach

Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
- Państwowy Instytut Badawczy
Oddział w Gliwicach
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15
44-102 Gliwice

Dyrekcja
Tel.: +48 32 278 96 18
Fax: +48 32 230 78 07
onkologia@io.gliwice.pl
www.io.gliwice.pl

Centrala
Tel.: +48 32 278 88 88
Fax: +48 32 231 35 12
NIP: 5250008057
REGON: 000288366-00028