

dnia 28.06.2019

Prof. dr hab. Bogusław Musiatowicz

Białystok, 28.06.2019 r.

Ocena

pracy doktorskiej mgr Doroty Jagodzińskiej

pt.: „Ocena ekspresji białka GDF-15 w korelacji z wybranymi markerami anatomo-klinicznymi raka jelita grubego”.

Rak jelita grubego zaliczany jest do grupy najczęściej występujących nowotworów. Zgodnie z dostępnymi danymi, w 2010 roku, odnotowano, że w Polsce częstość zachorowań na raka jelita grubego była niższa od średniej obliczonej dla krajów Unii Europejskiej. Przeprowadzone dotąd badania oraz dostępne dane epidemiologiczne, świadczyć mogą o wieloczynnikowym i wieloetapowym procesie powstawania raka jelita grubego.

W związku z licznie występującym rakiem jelita grubego oraz pomimo rozwiniętej diagnostyki, wciąż poszukuje się kolejnych markerów, które ułatwią ocenę diagnostyczną raka jelita grubego. Dostępna literatura naukowa sugeruje, że do takich markerów zaliczyć możemy białko GDF-15, nazywane powszechnie czynnikiem różnicowania wzrostu, będące tematem ocenianej rozprawy doktorskiej. Białko GDF-15 uznawane jest za nowoczesny marker diagnostyczny, przydatny w diagnostyce chorób nowotworowych, ale wciąż niedostatecznie poznany. Dlatego uważam, że wybór tematu rozprawy pani mgr Doroty Jagodzińskiej „Ocena ekspresji białka GDF-15 w korelacji z wybranymi markerami anatomo-klinicznymi raka jelita grubego” jest interesujący i ważny, dający szersze spojrzenie na diagnostykę raka jelita grubego.

Przedstawiona dysertacja została napisana w sposób charakterystyczny dla tego rodzaju prac naukowych. Zawiera wstęp, cel i

założenia pracy, materiały i metody, przedstawienie uzyskanych wyników wraz z ich omówieniem i dyskusją, wnioski, streszczenie i piśmiennictwo. Praca została wzbogacona o zdjęcia, ryciny, tabele i wykresy.

Rzetelnie przedstawiony wstęp rozprawy składa się z 10 podrozdziałów i zajmuje 18 stron. Dokonano przedstawienia rysu historycznego dotyczącego chorób nowotworowych, charakterystyki raka jelita grubego jako jednostki chorobowej z jej etiologią, strukturą zachorowań, umieralnością, etiologią raka jelita grubego, dostępnych badań przesiewowych. Dodatkowo wstęp uzupełniono o przedstawienie procesów karcynogenezy raka jelita grubego, charakterystykę polipów i gruczolaków. Następnie dokonano opisu sposobów klasyfikacji histopatologicznej raka jelita grubego wraz z charakterystyką nowego parametru diagnostycznego, jakim jest GDF-15 (growth differentiated factor 15) i jego udział w procesie nowotworzenia. Oceniając tę część rozprawy doktorskiej pragnę podkreślić, że wskazuje ona na dużą wiedzę doktorantki o badanym przez nią zagadnieniu, a także o umiejętności posługiwania się literaturą naukową, która stanowi pełne uzasadnienie podjęcia badań naukowych w przedstawionym przez doktorantkę zagadnieniu.

Ze względu wzrost zachorowalności na raka jelita grubego w populacji ludzkiej należy stwierdzić innowacyjność i przydatność diagnostyczną podjętego tematu, którego była ocena histopatologiczna nowych parametrów diagnostycznych ze szczególnym uwzględnieniem klasyfikacji Ueno oraz nacieków zapalnych wg klasyfikacji Jassa, ocena ekspresji GDF-15 w komórkach guza pierwotnego raka jelita grubego oraz ocena korelacji ekspresji białka GDF-15 z wybranymi markerami anatomo- klinicznymi.

Badaniom zostało poddanych 82 chorych na raka jelita grubego leczonych w II Klinice Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Odniesiono się do dwóch lokalizacji: okrężnicy i odbytnicy. Grupę chorych biorących udział w badaniu podzielono na dwie grupy wiekowe. Dokonano oceny badanych parametrów w zależności od wieku, płci, lokalizacji guza, typu histologicznego (WHO), stopnia złośliwości histologicznej (G), nacieku

zapalnego limfocytów, inwazji naczyń, stopnia zaawansowania raka jelita grubego (pTNM), występowania przerzutów do węzłów chłonnych i narządów odległych, obecności pączków (*tumor budding*), klastrów: PDC, APDC (*PDC- poorly differentiated clusters, APDC-areas of poorly differentiated components*).

Przeprowadzono badania immunohistochemiczne oraz barwienie hematoksyliną i eozyną (H&E). W metodyce doktorant bardzo dokładnie charakteryzuje użyte odczynniki oraz opisuje technikę wykonanych oznaczeń. Wyniki badań poddano analizie statystycznej., które Doktorantka przedstawiła w formie opisowej oraz w tabelach, rycinach i fotografiach na 66 stronach 42 podrozdziałów, przedstawiając korelację wybranych parametrów diagnostycznych z czynnikami anatomo-klinicznymi, sprawiając tym samym, że przedstawione wyniki badań zostały zaprezentowane w jasny i czytelny sposób.

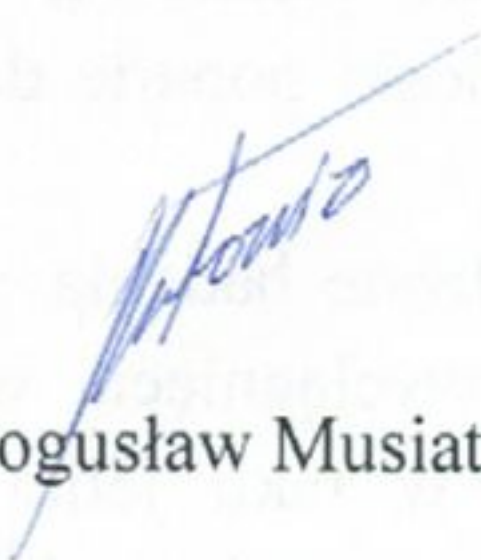
W obszernie i wnikliwie przedstawionej dyskusji, na 10 stronach pracy, doktorantka odniosła się do zestawienia własnych wyników badań z najnowszymi danymi naukowymi dostępnymi w literaturze światowej. Doktorantka odniosła się do procesu transformacji nowotworowej, w której mogą mieć znaczenie obecność występowania *tumor budding*, *poorly differentiated clusters*, *areas of poorly differentiated components* oraz białko GDF-15. Dyskusji opartej o najnowsze doniesienia naukowe podlegał proces korelacji wyżej wymienionych parametrów z czynnikami anatomo-histologicznymi raka jelita grubego. Sposób, w jaki przeprowadzona została dyskusja, jak również rzeczowe komentarze oceniające badania własne, wskazuje na dobre przygotowanie się doktorantki do pracy naukowej, a także do umiejętności posługiwania się dostępną literaturą naukową, co pozwoliło Doktorantce prawidłowo sformułować wnioski poparte dogłębnie przeprowadzoną analizą ujętą w dyskusji.

Przeprowadzone badania naukowe, upoważniają panią mgr Dorotę Jagodzińską do wyciągnięcia wniosków, z których wynika, iż spadek liczby pączków w raku jelita grubego może pełnić znaczną rolę w diagnostyce oceny stopnia nacieku zapalnego limfocytów, a spadek liczby pączków we froncie inwazji guza może wskazywać na obecność inwazji

naczyń przez komórki nowotworowe. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań doktorantka zauważyła, że liczba pączków może mieć istotne znaczenie w diagnostyce obecności przerzutów do węzłów chłonnych i narządów odległych. Dodatkowo, przeprowadzone badania wykazały, że wzrost liczby PDC może pełnić funkcję markera obecności przerzutów komórek raka jelita grubego do węzłów chłonnych. Natomiast ocena ekspresji białka GDF-15 przeprowadzona w trakcie badań, wykazała, że wzrost ekspresji GDF-15 może być uznanym za czynnik wspomagający ocenę obecności gruczolakoraków z komponentą śluzową oraz wskazywać na obecność nacieku zapalnego z limfocytów. Jednocześnie brak lub słaba ekspresja GDF-15 w guzie może mieć istotne znaczenie w ocenie obecności do przerzutów odległych.

Rozprawę doktorską mgr Doroty Jagodzińskiej oceniam bardzo wysoko. Doktorantka postawiła sobie trudne, aktualne i niezmiernie potrzebne zadania badawcze, które w pełni zrealizowała odpowiadając na postawione w celach pracy pytania. Przeprowadzone badania wnoszą nowe dane do wiedzy o zastosowaniu nowych markerów związanych z diagnostyką raka jelita grubego, a otrzymane wyniki badań powinny być impulsem do kontynuacji badań w kierunku przedstawionym przez Doktorantkę.

Analiza dysertacji doktorskiej zatytułowanej: „Ocena ekspresji białka GDF-15 w korelacji z wybranymi markerami anatomo-klinicznymi raka jelita grubego”, której autorem jest pani mgr Dorota Jagodzińska, 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.595z późn. zm.) stawiane tego typu rozprawom, dlatego wnioskuję o dopuszczenie Doktorantki do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. Bogusław Musiatowicz