

Prof. dr hab. n. med Jan Karczewski
Kierownik Zakładu Zdrowia Publicznego
Państwowa Szkoła Wyższa
im. Papieża Jana Pawła II
Biała Podlaska

RECENZJA

rozprawy doktorskiej w dziedzinie nauk medycznych, dyscyplina medycyna mgr DOROTY JAGODZIŃSKIEJ „Ocena ekspresji białka gdf-15 w korelacji z wybranymi markerami anatomo - klinicznymi raka jelita grubego” zlecona uchwałą Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z dnia 25.06.2019 roku.

Zlecona mi do recenzji praca doktorska wykonana w Zakładzie Patomorfologii Ogólnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku pod kierunkiem promotora: prof. dr hab. n. med. Katarzyny Guzińskiej- Ustymowicz i promotora pomocniczego: dr hab. n. med. Anny Pryczynicz jest niezwykle aktualnym tematem badawczym z racji stałego, znacznego zagrożenia wystąpieniem raka jelita grubego w populacji współczesnego świata. Choroba nowotworowa stanowi poważny problem medyczny, tak w diagnostyce, jak i w leczeniu. Nie ustają wysiłki mające na celu wprowadzania nowych możliwości wykrywania tych chorób, ustalania nowych dróg i schematów ich leczenia. Koniec XX wieku oraz początek XXI wieku należy uznać za okres rozkwitu osiągnięć naukowych, pozwalających wykryć i skutecznie leczyć choroby nowotworowe. Rak jelita grubego należy do grupy najczęściej występujących nowotworów złośliwych. Zajmuje trzecie miejsce wśród nowotworów na świecie u mężczyzn (600 000 przypadków, 10%) i drugim u kobiet (570 000 przypadków, 9%), głównie w krajach rozwiniętych i odpowiada za 8% zgonów nowotworowych na świecie, co daje czwarte miejsce pod względem przyczyny zgonów.

Nowotwory jelita grubego charakteryzują się wzrostową tendencją zarówno pod względem zachorowalności, jak i umieralności. W 2010 roku w Polsce zapadalność na raka jelita grubego była niższa od średniej w Unii Europejskiej. W 2013 roku w Polsce rak jelita grubego stanowił 12% zachorowań u mężczyzn i 10% u kobiet.

Statystyki klasyfikują raka jelita grubego na drugim miejscu pod względem umieralności wśród nowotworów złośliwych w Polsce. Dotyczy to obu płci.

Na terenie Polski, w 2000 roku, został wprowadzony Program Badań Przesiewowych wczesnego wykrywania raka jelita grubego. Prowadzone od roku 1980 badania wskazały czterokrotny wzrost liczby zachorowań na raka jelita grubego w Polsce w populacji męskiej oraz trzykrotny w żeńskiej.

Umieralność na raka jelita grubego w Polsce, wśród mężczyzn, jest wyższa od odnotowanej w pozostałych krajach Unii Europejskiej. W 2010 roku współczynnik umieralności był o około 50% wyższy od średniego przypadającego w tym czasie dla krajów Unii Europejskiej. Natomiast umieralność na raka jelita grubego u kobiet była nieznacznie wyższa niż średnia dla kobiet z pozostałych krajów Europy.

Ryzyko zgonu z powodu raka jelita grubego wzrasta wraz z wiekiem, począwszy od szóstej dekady życia i jest najwyższe po 80 roku życia. W ciągu ostatnich trzydziestu lat w populacji mężczyzn nastąpił trzykrotny wzrost umieralności na raka jelita grubego, a w populacji kobiet wzrost umieralności od 1995 roku został zahamowany i utrzymuje się na stałym poziomie. Umieralność na nowotwory jelita grubego w Polsce, szczególnie u mężczyzn, jest jedną z wyższych wśród krajów europejskich.

Dane epidemiologiczne świadczą o złożonym procesie powstawania raka jelita grubego. Oprócz czynników wewnętrznych coraz większe znaczenie mają czynniki środowiskowe (zanieczyszczenia powietrza, wody i gleby, skażona chemicznie i biologicznie żywność, używki i wiele innych).

Doktorantka informacje dotyczące epidemiologii raka jelita grubego zamieszcza w części początkowej wstępu. W dalszej części dobrze skonstruowanego wprowadzenia omawia: karcynogenezę raka jelita grubego, sekwencję gruczolak - rak, sekwencję polip hyperplastyczny - rak, polipy jelita grubego, gruczolaki, klasyfikację histopatologiczną raka jelita grubego.

W końcowej części Wstępu doktorantka przechodzi do omówienia roli **GDF-15 jako markera** w diagnostyce raka jelita grubego. Białko GDF-15 jest cytokiną biorącą aktywny udział w przebudowie zewnątrzkomórkowej, degradacji składników macierzy oraz przepuszczalności tkanek. Odpowiada za różnicowanie, przemieszczanie się komórek, formowanie i powstawanie przerzutów, procesy chemotaksji, programowanie śmierci i przeżycia komórki oraz oporność lekową. Dotychczas prowadzone badania wskazywać mogą na znaczącą rolę GDF-15 oraz jego

przydatność w diagnostyce szeregu jednostek chorobowych, nie tylko o podłożu nowotworowym.

Pomimo rozwiniętej diagnostyki, wciąż poszukuje się kolejnych markerów, które roszą nadzieję na poprawę oceny diagnostycznej raka jelita grubego. Dostępne badania naukowe sugerują, iż do takich parametrów zaliczyć możemy białko GDF-15. W tym kierunku swoje badania zaplanowała Doktorantka, co znalazło wyraz w rozdziale „Cel i założenia pracy”. Stwierdza, że mamy do czynienia z dużą liczbą dostępnych nieswoistych badań diagnostycznych, a rak jelita grubego należy do grupy najczęściej występujących nowotworów, istnieje konieczność poszukiwania nowych markerów przydatnych diagnostycznie w ocenie rozwoju raka jelita grubego. Praca stanowi więc kontynuację poszukiwań związku ekspresji GDF-15 a wybranymi czynnikami anatomo-klinicznymi.

Szczegółowe cele pracy dotyczą:

- oceny histopatologicznej nowych parametrów ze szczególnym uwzględnieniem klasyfikacji Ueno oraz oceny nacieków zapalnych wg Jassa,
- oceny ekspresji białka GDF-15 w komórkach guza pierwotnego raka jelita grubego,
- oceny korelacji pomiędzy ekspresją białka GDF-15 a wybranymi markerami anatomo - klinicznymi.

W rozdziale „Materiały i metody” Doktorantka szczegółowo przedstawia stosowne techniki badawcze, sposób pobrania i obróbki materiału biologicznego. Badaniami została objęta grupa 82 osób chorych na raka jelita grubego leczonych w II Klinice Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Badaniami objęto pacjentów leczonych w latach 2010- 2015. Pobrany materiał został poddany analizie histopatologicznej w Zakładzie Patomorfologii Ogólnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Zwraca uwagę wykorzystanie oceny stopnia agresywności raka jelita grubego staje się ocena obecności tzw. pączków TB (*tumor budding*).

Na prowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Biotycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (nr R-I-002-/40/2009)

Rozdział: „Wyniki” stanowi najbardziej obszerną część rozprawy zawartą na 70 wydruku komputerowego. Doktorantka przebadła 82 pacjentów z rakiem jelita grubego. Chorzy zostali przebadani pod względem zależności pomiędzy ekspresją białka GDF-15 w głównej masie guza, a wybranymi parametrami anatomo-klinicznymi, do których zaliczono:

- wiek pacjenta,
- płeć,
- lokalizację guza,
- typ histopatologiczny raka (WHO),
- stopień złośliwości histologicznej (G),
- naciek zapalny limfocytów (NZ),
- inwazja naczyń (NI),
- stopień zaawansowania raka jelita grubego (pT),
- przerzuty do węzłów chłonnych (pN),
- przerzuty do narządów odległych (pM),
- Pączki, TB (*tumor budding*),
- PDC (*poorly differentiated clusters*),
- APDC (*areas of poorly differentiated components*).

Wyniki wraz z omówieniem zostały przedstawione w sposób przejrzysty na rycinach i w tabelach wraz z krótkim omówieniem.

Kolejny rozdział „Omówienie wyników i dyskusja” stanowi zwięzłe przedstawienie i podsumowanie wyników badań własnych w odniesieniu do literatury. Jedyną uwagę to, zdaniem recenzenta, zbędne dublowanie informacji zawartej we Wstępie pracy w kolejnych rozdziałach.

Doktorantka stwierdza, że wciąż poszukuje się nowych markerów diagnostycznych, które wyprzedzą w znaczący sposób wystąpienie objawów klinicznych raka jelita grubego i konkluduje, że takim markerem stać się może coraz częściej opisywane w pracach naukowych białko GDF-15 (*growth differentiation factor 15*) będące tematem niniejszej rozprawy.

Wstępna analiza badanego materiału wykazała brak związku ekspresji GDF-15 z wiekiem, determinacją związaną z płcią, lokalizacją, stopniem złośliwości

histologicznej oraz stopniem zróżnicowania komórek raka jelita grubego, stopniem zaawansowania guza.

Wiele z przedstawionych przez autorkę rozprawy wyników znajduje potwierdzenie w pracach dostępnych w bazach naukowych. Jednocześnie należy podkreślić, że istnieją wyniki badań, które różnią autorów wymienionych prac. Dlatego zasadnym wydaje się kontynuacja podjętych badań z jednoczesnym zwiększeniem liczby guzów nowotworowych poddanych analizie. Doprowadziłoby to do uzyskania pełniejszego obrazu oceny diagnostycznej raka jelita grubego oraz próby wypracowania wystandaryzowanej oceny zależności obecności pączków, klastrów, ekspresji białka GDF-15 w zestawieniu z parametrami anatomo-klinicznymi poddanych ocenie w niniejszej pracy.

Wnioski kończące rozprawę w pełni wynikają z uzyskanych rezultatów badań i są zgodne z założonym celem. Są one następujące:

1. Spadek liczby pączków (*tumor budding*) w raku jelita grubego może odgrywać istotne znaczenie w diagnostyce oceny stopnia nacieku zapalnego z limfocytów.
2. Wzrost liczby pączków we froncie inwazji raka jelita grubego może wskazywać na obecność inwazji naczyń przez komórki nowotworowe.
3. Liczba pączków w raku jelita grubego może mieć istotne znaczenie w ocenie obecności przerzutów do węzłów chłonnych i narządów odległych.
4. Wzrost liczby PDC (*poorly differentiated clusters*) może pełnić rolę markera obecności przerzutów komórek raka jelita grubego do węzłów chłonnych.
5. Wzrost ekspresji białka GDF-15 (*growth differentiated factor 15*) może być czynnikiem wspomagającym ocenę obecności gruczolakoraków z komponentą śluzową.
6. Wzrost ekspresji GDF-15 może wskazywać na obecność nacieku zapalnego z limfocytów.
7. Brak lub słaba ekspresja GDF-15 w guzie może mieć istotne znaczenie w ocenie obecności przerzutów do narządów odległych.

Piśmiennictwo liczące 80 pozycji literatury krajowej i zagranicznej, jest dobrze dobrane do tematu pracy. Cytowane prace to najnowsze doniesienia obejmujące głównie z ostatnie 10 lat. Doktorantka zapoznała się szczegółowo z literaturą tematu, o czym świadczy przegląd literatury zaprezentowany we wstępie oraz dojrzała dyskusja wyników pracy, a także wnioski z niej wypływające. Krótkie streszczenie w języku polskim i angielskim w sposób bardzo komunikatywny

zapoznaje czytającego z najważniejszymi elementami pracy, co uważam za istotną zaletę. Aneks zamieszczony na początku rozprawy zawiera: spis tabel, rycin i zdjęć (przy dużej ich ilości bardzo ułatwia lekturę pracy).

Z obowiązku recenzenta pragnę zasignalizować, że niepotrzebne wydaje się powtórne wyjaśnianie w tekście pracy znaczenia skrótów, gdy są zamieszczone na początku rozprawy, co niepotrzebnie zwiększa objętość pracy.

Reasumując pragnę stwierdzić, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska na stopień dr nauk medycznych w dziedzinie nauk medycznych, dyscyplina medycyna mgr DOROTY JAGODZIŃSKIEJ „Ocena ekspresji białka gdf-15 w korelacji z wybranymi markerami anatomo - klinicznymi raka jelita grubego” wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab n. med. Katarzyny Guzińskiej- Ustymowicz i promotora pomocniczego: dr hab. n. med. Anny Pryczynicz., w pełni spełnia wymogi stawiane dysertacjom na stopień dr nauk. **Stwierdzam także, że Doktorantka wykazała się umiejętnością samodzielnego prowadzenia badań naukowych.** Rozprawa doktorska napisana jest ładnym językiem oraz jest bez zarzutu pod względem edytorskim. Drobne uwagi, które wcześniej poczyniłem, mają charakter porządkujący i nie kwestionują wartości rozprawy. Stanowi ona, zdaniem recenzenta, dojrzałe opracowanie naukowe mające walory poznawcze, mogące również znaleźć zastosowanie praktyczne w profilaktyce nowotworu jelita grubego. Uważam, że uzyskane wyniki powinny być impulsem do dalszych badań epidemiologicznych obejmujących znacznie większą populację. Problem ten, z racji wysokiej zapadalności, stanowi nie tylko ważny problem medyczny ale również społeczny. Wyrażam uznanie dla Doktorantki oraz Promotora za podjęcie tego ważnego problemu jako tematu dysertacji doktorskiej. Mieści się on w dziedzinie nauk medycznych, w dyscyplinie medycyna.

W związku z powyższym uzasadnieniem zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie mgr Doroty Jagodzińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego

Białystok 27.06.2019


Prof. dr hab. n.med Jan Karczewski