

dnia 28.06.2019

Ambrasz

Prof. dr hab. n med. Bogusław Musiatowicz

Białystok, dn 28.06.2019

OCENA

rozprawy doktorskiej mgr Patrycji Kuczyńskiej pt.: **„Ocena ekspresji wybranych cząstek adhezyjnych z rodziny** **CEACAM w raku żołądka.”**

Rak żołądka to piąty najczęściej rozpoznawany nowotwór i trzecia najczęstsza przyczyna zgonu z powodu nowotworów złośliwych na świecie. Obecnie pełna resekcja chirurgiczna pozostaje główną terapią leczniczą raka żołądka. Pomimo rozwoju technologii diagnostycznych i leczniczych, większość przypadków raka żołądka w zachodnim świecie jest zwykle diagnozowana w średnim lub zaawansowanym stadium, co skutkuje niezadowalającymi wynikami leczenia. Pomiar biomarkerów białek nowotworowych we krwi krążącej jest najczęściej stosowaną nieinwazyjną metodą wczesnego wykrywania nowotworów złośliwych i udowodniono, że ma znaczną wartość w badaniach przesiewowych, diagnostyce, monitorowaniu i prognozowaniu guzów, ponieważ niektóre ważne białka wydzielane/uwalniane do krwi mogą odzwierciedlać ilościowe lub jakościowe zmiany w przypadku wystąpienia jakichkolwiek stanów patologicznych. Obecnie stosowane serologiczne biomarkery nowotworów przewodu pokarmowego to antygen karcynoembrionalny (CEA, CEACAM5), antygen nowotworowy 19-9 (CA19-9) i antygen nowotworowy 72-4 (CA72-4), aczkolwiek są niewystarczające do diagnozy raka żołądka gdyż wzrost ich wskaźników występuje u mniej niż 40% pacjentów z rakiem żołądka i mniej niż u 20% pacjentów z rakiem żołądka we wczesnym stadium. Dlatego, poszukiwanie niezawodnych markerów nowotworowych w celu wczesnej diagnostyki ma kluczowe znaczenie dla wczesnej terapii interwencyjnej, a zatem dla poprawy przeżycia pacjentów z rakiem żołądka.

Tematem rozprawy doktorskiej mgr Patrycji Kuczyńskiej była ocena immunohistochemiczna wybranych białek z rodziny CEACAM (CEACAM-1, CEACAM-3, CEACAM-5 i CEACAM-6) w materiale tkankowym raka żołądka. Cząsteczki adhezji

komórkowej związane z antygenem karcynoembrionalnym (CEACAM) należą do grupy glikoprotein związanych z immunoglobulinami. Odgrywają one krytyczną rolę w komunikacji komórka-komórka. Ponadto biorą udział w kształtowaniu architektury tkanek i neowaskularyzacji, regulują homeostazę glukozy, jak również proliferację limfocytów T. Ocena we krwi stężenia CEA (CEACAM5) została zastosowana w klinicznym wykrywaniu przerzutów raków jelita grubego do wątroby oraz podczas pooperacyjnego nadzoru nad nawrotem raka okrężnicy. Jednakże przydatność CEACAM5 do wstępnego rozpoznawania i prognozowania w raku żołądka jest już mniej zbadana. Fizjologicznie ekspresja tego członka rodziny jest ograniczona do komórek nabłonkowych i może być widoczna jedynie na wierzchołkowej powierzchni nabłonka przewodu pokarmowego. W związku z tym doktorantka podjęła się oceny immunohistochemicznej najpopularniejszego białka z rodziny CEACAM - CEACAM5, oraz mniej znanych białek z tej grupy (CEACAM1, CEACAM3 i CEACAM6) w materiale tkankowym raka żołądka. Oceniała profil ich ekspresji w prawidłowej błonie śluzowej żołądka i w komórkach nowotworowych, a także przeanalizowała ich ekspresję w zależności od parametrów kliniczno-patologicznych tego nowotworu. Dlatego też wybór tematu pracy doktorskiej mgr Patrycji Kuczyńskiej uważam za trafny ze względów klinicznych jak i naukowych.

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska liczy 102 strony, w tym 23 tabele, 25 rycin, 8 fotografii oraz 132 pozycje piśmiennictwa.

Liczący 24 strony wstęp doktorantka podzieliła na dwa podrozdziały dotyczące raka żołądka oraz białek z rodziny CEACAM. Przedstawione zostały aktualne dane epidemiologiczne, klasyfikacje a także diagnostyka i leczenie raka żołądka. Kolejny podrozdział szczegółowo przybliżyła wiedzę na temat cząsteczek CEACAM.

Doktorantka objęła badaniami 76 pacjentów u których wykonano zabieg operacyjny z powodu raka żołądka. Stosując techniki immunohistochemiczne oceniła ekspresję wybranych białek z rodziny CEACAM w wycinkach pobranych z guzów nowotworowych jak i również w tkankach prawidłowych, pochodzących z marginesu zmiany nowotworowej. Uzyskane wyniki badań immunohistochemicznych zostały porównane z danymi klinicznymi i histopatologicznymi poszczególnych chorych, które uzyskano w trakcie badań diagnostycznych i leczenia. Wyniki uzyskanych przez siebie badań doktorantka poddała analizie statystycznej.

Rezultaty badań zostały zaprezentowane w przejrzystych tabelach oraz rycinach. W dyskusji doktorantka przedstawiła wyniki najnowszych badań naukowych zamieszczonych w literaturze, porównując je z wynikami badań własnych. Sposób przeprowadzonej dyskusji świadczy o staranności i wnikliwości doktorantki w tematyce badanego zagadnienia. Piśmiennictwo z którym zaznajomiła się doktorantka liczy 132 pozycje.

Doktorantka w pełni zrealizowała postawione sobie cele badawcze. Na podstawie otrzymanych wyników mgr Patrycja Kuczyńska wyciągnęła 5 interesujących wniosków. Wniosek 1 i 4 świadczą o udziale białek CEACAM w adhezji komórek nowotworowych w raku żołądka co może mieć wpływ na rodzaj histologiczny tego nowotworu. Bardzo obiecujące są natomiast wnioski 3 i 5, które wskazują na potencjał białka CEACAM-5 jako markera prognostycznego w raku żołądka. Na uwagę zasługuje również wniosek nr 2 dotyczący zaangażowania białka CEACAM-3 w patomechanizm infekcji *Helicobacter pylori*, ponieważ cząsteczki CEACAM już wcześniej zostały zidentyfikowane jako receptory wirusów i bakterii.

Rozprawę doktorską mgr Patrycji Kuczyńskiej oceniam bardzo pozytywnie i stwierdzam, że 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. n med. Bogusław Musiatowicz