

## OCENA

rozprawy doktorskiej lek. med. Marty Osmólskiej

zatytułowanej:

**„Kliniczne znaczenie oceny surowiczych stężeń insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 i białka 3 wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu u chorych na raka jajnika”.**

Lek. med. Marta Osmólska przedłożyła ocenianą pracę w Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku jako rozprawę na stopień doktora nauk medycznych.

Wśród nowotworów narządu rodnej kobiety rak jajnika zajmuje drugie miejsce pod względem częstości występowania po raku trzonu macicy.

Większość nowotworów wywodzących się z histologicznych struktur jajnika to raki. Wśród nowotworów narządu płciowego kobiety rak jajnika jest chorobą o najwyższej śmiertelności.

Wczesna faza choroby jest trudna do wykrycia zarówno z powodu braku specyficznych objawów jak również braku swoistych przesiewowych testów. Uzyskanie możliwości stwierdzenia wysokiego ryzyka zachorowania oraz wykrycia biomarkerów wczesnej fazy choroby jest niezwykle ważne w kontekście wprowadzania nowych, spersonalizowanych strategii terapeutycznych.

W chwili obecnej mimo wykorzystania zaawansowanych technik zabiegów cytoredukcyjnych i zastosowania następczej chemioterapii skojarzonej, u wielu chorych dochodzi do nawrotu choroby i większość z nich umiera.

W ostatniej dekadzie zwrócono uwagę na związek raka jajnika z insulinopornością, której częstość występowania rośnie wraz ze wzrostem częstości występowania chorób układu krążenia oraz schorzeń endokrynologicznych i metabolicznych.

Szlak sygnałowy insulinopodobnego czynnika wzrostu (*insulin-like growth factor*, IGF) wzbudza współcześnie duże zainteresowanie, ponieważ uczestniczy w patogenezie wielu schorzeń nowotworowych. Stawiane są nowe hipotezy i coraz większy nacisk kładzie się na wyjaśnienie roli układu IGF zarówno

w etiopatogenezie, jak również prognozowaniu zwiększonego ryzyka zachorowania na raka jajnika.

Rodzina insulinopodobnych czynników wzrostu (IGF-1 oraz IGF-2) odgrywa istotną rolę w regulacji proliferacji wszystkich komórek, w tym także nowotworowych. Ponadto hamuje proces apoptozy, co niewątpliwie sprzyja rozwojowi nowotworów. Aktywacja układu IGF-1 jest związana z nadmiernym odżywianiem, siedzącym trybem życia, insulinoopornością, dyslipidemią i zespołem metabolicznym.

Składowe szlaku IGF oraz jego receptory (IGF-R) ulegają ekspresji na wielu komórkach. Mogą promować wzrost i inwazyjność komórek nowotworowych. W badaniach klinicznych testowano już wiele ich inhibitorów, ale nie uzyskano zadowalających wyników. Istnieje zatem potrzeba dalszych badań celem wytypowania takich biomarkerów aktywności IGF/IGF-R w chorobie nowotworowej, które pozwoliłyby wskazać grupy chorych mogących osiągnąć istotne korzyści z ich zastosowania.

Dlatego podjęcie badań przez Lek. med. Martę Osmólską w tym zakresie jest trafnym wyborem ważnej i aktualnej tematyki badawczej, zarówno pod względem poznawczym jak również klinicznym.

Sądzę, że podjęcie przez Doktorantkę badań w zakresie aktualnie tak ważnej problematyki badawczej nie jest dziełem przypadku ale następstwem współpracy z Profesorem Sławomirem Terlikowskim uznanym autorytetem w zakresie położnictwa i ginekologii.

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska posiada układ klasyczny i obejmuje następujące rozdziały: wstęp, cel pracy, materiał, metody, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo, spis tabel i rycin. Przed wstępem Doktorantka umieściła wykaz stosowanych skrótów. Praca jest zawarta na 101 stronach, posiada bardzo staranną formę edytorską i jest napisana poprawną polszczyzną.

Piśmiennictwo jest bardzo obszerne i obejmuje 214 pozycji bieżącej literatury przedmiotu, wśród których większość stanowią najnowsze artykuły anglojęzycznej literatury, wszystkie prawidłowo dobrane do tematyki pracy.

We wstępie Doktorantka przedstawiła epidemiologię, czynniki ryzyka i bieżące poglądy w zakresie patogenezy raka jajnika. Ponadto omówiła objawy kliniczne, diagnostykę, klasyfikację i leczenie z powodu raka jajnika. Podkreślić należy, że Doktorantka omawiając we wstępie rozprawy leczenie przedstawiła nowe

strategię leczenia z powodu raka jajnika. W dalszej części wstępu Doktorantka przedstawiła w sposób bardzo logiczny aktualny stan wiedzy odnośnie składników systemu insulinopodobnego czynnika wzrostu.

Wstęp pracy jest dobrze zredagowany w oparciu o bieżącą literaturę przedmiotu. Doktorantka we wstępie starała się nie pominąć żadnego znaczącego badania, które przyczyniło się do poszerzenia wiedzy w zakresie podjętej tematyki badawczej, co wskazuje na Jej dużą rzetelność i uczciwość oraz wiarygodność w pracy naukowej. Wstęp pracy stanowi doskonały wykład w przedmiocie badań i mógłby stanowić dobrą publikację poglądową w tym zakresie.

Dobrze zredagowany wstęp pracy umożliwił Doktorantce prawidłowe i jednoznaczne określenie zarówno celu pracy jak również celów szczegółowych.

Celem pracy była ocena surowicznych stężeń insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 i białka 3 wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu u chorych na raka jajnika.

Cele szczegółowe obejmowały: ocenę surowicznych stężeń IGF-1 i IGFBP-3 w grupie chorych na raka i grupie kobiet zdrowych, ocenę stężeń IGF-1 i IGFBP-3 w surowicy i płynie otrzewnowym w grupie chorych na raka oraz analizę stężeń IGF-1 i IGFBP-3 w badanych płynach w odniesieniu do stopnia zaawansowania klinicznego raka, jego zróżnicowania histologicznego, zakresu cytoredukcji wyrażonej wielkością pozostawionego guza, objętości wodobrzusza oraz wieku chorych.

Analizę stężeń IGF-1 i IGFBP-3 w surowicy i płynie otrzewnowym w przebiegu raka surowiczego jajnika Doktorantka przeprowadziła w materiale uzyskanym od 48 pacjentek leczonych w latach 2017-2021 w Oddziale Ginekologiczno-Położniczym SPZOZ Wojewódzki Szpital Zespolony im. J. Śniadeckiego w Białymstoku, które wcześniej nie były poddane leczeniu operacyjnemu i chemioterapii. Grupę kontrolną stanowiły surowice 52 kobiet zdrowych, zgłaszających się na badania okresowe. Do oznaczeń wykorzystano metodę immunoenzymatyczną ELISA.

Badania przeprowadzono na reprezentatywnej prawidłowo dobranej grupie kobiet po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku Nr. R-I-00/286/2017.

W zastosowanej metodyce badań zadbano o dużą staranność w przeprowadzeniu badań co zapewniło dużą wiarygodność uzyskanych wyników.

Dobór materiału badań i metodyka są prawidłowe i nie wzbudzają zastrzeżeń.

Doktorantka w badaniach własnych surowicze stężenia IGF-1 i IGFBP-3 analizowała u wszystkich chorych na raka surowiczego jajnika bez podziału uwzględniającego okres menopauzy i wykazała, że stężenie IGF-1 nie różni się istotnie statystycznie w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego i wielkości pozostawionego guza, natomiast wykazała różnice istotne statystycznie zależnie od stopnia zróżnicowania histologicznego raka jajnika. Zależność ta była odwrotnie proporcjonalna – najniższe stężenia IGF-1 stwierdziła w raku jajnika niskozróżnicowanym (G3).

Ponadto Doktorantka wykazała w badaniach własnych istotnie statystycznie niższe przedoperacyjne stężenia obu badanych białek w surowicy krwi kobiet chorych na raka surowiczego jajnika w porównaniu do kobiet zdrowych. Stwierdziła, że surowicze stężenia IGF-1 są istotnie znamienne wyższe w rakach o histologicznym zróżnicowaniu G1 niż w G3. Nie wykazała istotnie statystycznych różnic stężeń obu badanych białek w surowicy krwi kobiet chorych na raka surowiczego jajnika w zależności od wieku. Natomiast istotnie statystycznie różnice stężeń IGF-1 stwierdziła jednak pomiędzy grupą badaną i kontrolną. Ponadto Doktorantka wykazała także istotną statystycznie zależność pomiędzy stężeniami IGFBP-3 a stopniem zaawansowania klinicznego i wielkością pozostawionego guza..

Doktorantka uzyskane wyniki badań poddała prawidłowej analizie statystycznej.

Uzyskane wyniki badań Doktorantka przedstawiła w sposób logiczny w formie opisowej oraz w tabelach i na rycinach. Starannie wykonane ryciny i tabele nadają prezentacji wyników badań dużą przejrzystość i czytelność.

Bardzo dobrą częścią pracy jest dyskusja. Doktorantka w dyskusji dokonała przeglądu bardzo obszernego piśmiennictwa z bieżącej literatury przedmiotu i wnikliwie przedyskutowała uzyskane wyniki badań własnych wykazując przy tym odpowiednią dozę krytycyzmu. Należy podkreślić, że Doktorantka w wielu kwestiach w dyskusji przedstawiła osobiste stanowisko, co wykazuje Jej umiejętność

do twórczej ale jednocześnie krytycznej interpretacji uzyskanych wyników badań w aspekcie ich wartości zarówno poznawczej jak również klinicznej.

Na podstawie prawidłowej analizy uzyskanych wyników badań Doktorantka wysunęła 6 wniosków wynikających z przeprowadzonych badań.

1. Surowicze stężenia IGF-1 i IGFBP-3 u kobiet chorych na surowiczego raka jajnika są znamienne statystycznie niższe w porównaniu do kobiet zdrowych.
2. Stężenia IGF-1 obecne w surowicy i płynie otrzewnowym u kobiet chorych na surowiczego raka jajnika nie różnią się istotnie statystycznie.
3. Stężenia IGFBP-3 w płynie otrzewnowym w porównaniu do stężeń w surowicy krwi u chorych na raka jajnika są istotnie statystycznie niższe.
4. Wraz z niższym stopniem dojrzałości histologicznej raka surowiczego jajnika istotnie statystycznie maleje stężenie IGF-1 w badanych płynach.
5. Stężenia IGFBP-3 istotnie statystycznie maleją w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego, objętości wodobrzusza i wielkości pozostawionego guza zarówno w surowicy jak i płynie otrzewnowym.
6. Stężenia IGFBP-3 w surowicy krwi i płynie otrzewnowym mogą mieć potencjalną wartość prognostyczną u pacjentek z surowiczym rakiem jajnika i mogą służyć do opracowywania narzędzi do dokładniejszego przewidywania rokowania.

W podsumowaniu stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska jest dziełem oryginalnym, zrealizowanym starannie przy pomocy odpowiednio dobranej metodyki badań i wnosi nowe elementy wiedzy do literatury przedmiotu, które mogą uzyskać dużą wartość aplikacyjną w praktyce klinicznej.

Przekonany w pełni o dużej wartości poznawczej rozprawy oraz jej nowatorskim charakterze i wzorcowym opracowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska lekarza medycyny Marty Osmólskiej zatytułowana: „Kliniczne znaczenie oceny surowicznych stężeń insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 i białka 3 wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu u chorych na raka jajnika” jest oryginalnym rozwiązaniem problemu naukowego i spełnia kryteria stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych określone w art. 187 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce i stawiam wniosek o dopuszczenie lekarza medycyny Marty Osmólskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie z uwagi na oryginalność dokonań Doktorantki wnoszę  
o wyróżnienie rozprawy

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized initial 'H' followed by a series of connected loops and a final flourish.

prof. dr hab. n. med. Henryk Wiktor