



# ŚWIĘTOKRZYSKIE CENTRUM ONKOLOGII

Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej  
NIP 959-129-49-07  
Regon 001263233  
ul. Stefana Artwińskiego 3, 25-734 Kielce

www: e-mail: [scinfo@onkol.kielce.pl](mailto:scinfo@onkol.kielce.pl)  
www: <http://www.onkol.kielce.pl>

Rejestracja	36-74-208
Sekretariat Dyrektora	36-74-501
Fax:	34-568-82
Sekretariat z-cy Dyrektora ds. Techniczno-Inwestycyjnych	36-74-507
Fax:	36-74-096
Sekretariat z-cy Dyrektora ds. Pielęgniarstwa	36-74-204
Fax:	34-568-82
Sekretariat z-cy Dyrektora ds. Finansowo-Administracyjnych	36-74-507
Fax:	36-74-096

DN-072-54-2016

Kielce, dn. 10-10-2016r.

Recenzja pracy doktorskiej pod tytułem:

## OCENA EKSPRESJI BIAŁEK REGULATOROWYCH CYKLU KOMÓRKOWEGO W ZMIANACH PRZEDRAKOWYCH ZEWNĄTRZWDZIELNICZEJ CZĘŚCI TRZUSTKI

Autorstwa Justyny Żińczuk

Celem niniejszej pracy była ocena obecności i stopnia zaawansowania śródnabłonkowej neoplazji trzustki w przewodach trzustkowych w zapaleniu przewlekłym, torbielach trzustki oraz w przewodach trzustkowych w sąsiedztwie raka. Kolejnym celem była ocena korelacji pomiędzy występowaniem śródnabłonkowej neoplazji trzustki a cechami histo-klinicznymi. Natomiast zasadniczym celem była immunohistochemiczna ocena ekspresji białek regulatorowych cyklu komórkowego: cyklina D1, białko Ki 67, PCNA, p16, p21 i p53 w prawidłowych przewodach trzustkowych i w śródnabłonkowej neoplazji trzustki. Uzyskanie wyniki ekspresji korelowano z cechami histo-klinicznymi. Przeprowadzono również ocenę korelacji pomiędzy analizowanymi białkami regulującymi cykl komórkowy.

Autorka podjęła się badań nad prezentowanym zagadnieniem śródnabłonkowej neoplazji w przewodach trzustkowych ściśle związanym z występowaniem raka trzustki. Śródnabłonkowa neoplazja przewodów trzustkowych jest uważana za stan przednowotworowy. Rak trzustki ma jedne z najgorszych wskaźników wyleczalności o czym dobitnie świadczy prawie identyczna liczba noworopoznanych przypadków w porównaniu do liczby zgonów z powodu tego nowotworu odnotowanych corocznie. W ciągu 5 lat od postawienia diagnozy gruczolakorak trzustki umiera 94% pacjentów! Złe rokowanie jest spowodowane również bezobjawowym rozwojem tego nowotworu. Cel pracy jest więc uzasadniony z punktu widzenia poznawczego oraz praktycznego. Zwłaszcza ze względu na

WPLYNEŁO DO DZIEKANATU  
Wydziału Nauk o Zdrowiu

dnia 17.10.2016 *Cobi Ho*

słabe wyniki leczenia gruczolaka przewodowego trzustki podjęcie tematu oceny białek cyklu komórkowego jest zasadne.

Przedstawiona do oceny praca doktorska liczy 141 stron. Ma budowę typową dla tego typu prac. Tekst uzupełniają oraz wzbogacają 22 tabele i 57 rycin. Piśmiennictwo („Literatura“ sic!) liczy 111 pozycji.

## WYKAZ SKRÓTÓW

Powtórzony dwukrotnie skrót PET na stronie 6.

## WSTĘP

Wstęp rozpoczyna bardzo dobrze i zwięźle opisana epidemiologia raka trzustki. Zwraca również uwagę kompleksowy opis czynników etiologicznych zwiększających ryzyko zachorowania na raka trzustki w tym zespołów genetycznych sprzyjających rozwojowi raka trzustki. Jednakże sumarycznie rzecz ujmując Wstęp jest za długi liczy aż 54 strony!!!. Świadczy o wyczerpaniu tematu przez doktorantkę jednak niektóre części tekstu są zbyt szczegółowo opisane.

Recenzent ma ogólną uwagę do rycin zaczerpniętych z innych źródeł a nie przygotowanych w pełni samodzielnie aby w przypadku przygotowania manuskryptu(ów) do publikacji zalecam przygotowanie własnych modyfikacji załączonych rycin.

Nazewnictwo mutacji wg. międzynarodowych zaleceń Sequence Variant Nomenclature (<http://varnomen.hgvs.org/>) na poziomie białka powinno być poprzedzone małą literą p z kropką „p.“ natomiast we wstępie na stronie 10 jest R122H i N29I oraz C34S a powinno być p.R122H i p.N29I oraz p.C34S.

Kolejna uwaga dotyczy cytatu na stronie 33 „*Onkogenem należącym do pierwszej grupy jest gen KRAS, zlokalizowany na ramieniu krótkim chromosomu 12, który jest aktywowany przez mutację punktową obejmującą kodony 12, 13 lub 61.*“, który powinien być uzupełniony o informacje o mutacjach w genie *KRAS*, które mogą się również lokować w eksonie 4 (kodony 117 i 146).

Strona 42 zamiast Ryciny 4 raczej powinna być Rycina 8.

## CEL PRACY

Cele pracy doktorskiej są bardzo jasno przedstawione i ustrukturyzowane w sześciu punktach.

## MATERIAŁ I METODY

Materiał został poprawnie opisan. „Grupę badaną stanowiło 70 chorych, leczonych operacyjnie z powodu zmian patologicznych trzustki (gruczolakorak przewodowy, torbiele, zapalenia trzustki) w latach 2006-2014 w II Klinice Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku. „ Z opisu „Obecność i stopień zaawansowania śródnabłonkowej neoplazji trzustki, a także ekspresja białek była oceniana przez dwóch niezależnych patologów.“ wynika, że doktorantka nie wykonywała samodzielnie oceny IHC. Jest to zrozumiałe z punktu widzenia jakości uzyskanych wyników. Recenzent żywi jednak nadzieje, że doktorantka przynajmniej asystowała w oglądaniu i ocenie preparatów przez dwóch doświadczonych patologów. Metody zostały szczegółowo opisane jednakże brak wyszczególnienia w postaci podpunktów algorytmu oceny immunohistochemicznej oraz metod statystycznych str 66.

W tabeli 8 i 9 na stronie odpowiednio: 69 i 71 zamiast słowa „Total“ powinno być polskie Suma, ponieważ jak pisał już jeden z naszych najznamienitszych poetów Mikołaj Rej „*A niechaj narodowie wždy postronni znają, iż Polacy nie gęsi, iż swój język mają*“

Zwraca uwagę fakt bardzo skrupulatnej analizy histopatologicznej gdzie w grupie 70 pacjentów liczba ocenionych zmian wyniosła 239!

## WYNIKI

Wyniki badań przedstawiono w sposób jasny i klarowny. Tekst jest bardzo bogato uzupełniony licznymi tabelami i wykresami. Odzwierciedla to systematyczny i bardzo duży wysiłek włożony przez Doktorantkę w przedstawienie wyników. Doktorantka na początku tego rozdziału przedstawia demografię badanej grupy. Uzyskane przez badaczkę wyniki wskazują za zależność występowania śródnabłonkowej neoplazji trzustki od wieku i płci. Wiecej zmian jest u kobiet oraz po 60 roku życia. Analiza uzyskanych wyników wykazała istotne statystycznie zależności pomiędzy ekspresją białek cyklina D1, Ki 67, PCNA, p16, p21 i p53 a stopniem zaawansowania śródnabłonkowej neoplazji trzustki. Ekspresja wszystkich białek wzrasta wraz ze stopniem zaawansowania śródnabłonkowej neoplazji trzustki z wyjątkiem p16 gdzie maleje. Doatkowo analiza statystyczna ekspresji białek

regulatorowych cyklu komórkowego cyklina D1, Ki 67, PCNA, p16, p21 i p53 wykazała, iż białka te korelują ze sobą wzajemnie w sposób istotny statystycznie. Zależności pomiędzy białkami cyklina D1, Ki 67, PCNA, p21 oraz p53 są wprost proporcjonalne, natomiast odwrotnie proporcjonalne zależności wykazano pomiędzy ekspresją białka p16 a resztą badanych białek.

## **DYSKUSJA**

Dyskurs naukowy jest prowadzony poprawnie. Doktorantka sprawnie i płynnie dyskutuje swoje wyniki z cytowanym piśmiennictwem. Świadczy to o jej dobrej znajomości diskutowanego tematu. Uzyskanymi wynikami umiejętnie ilustruje kancerogenezę gluczoraka trzustki poprzez kolejne stopnie zaawansowania śródnabłonkowej neoplazji przewodów trzustkowych. Tym bardziej w Dyskusji odczuwa się brak schematycznej ryciny pokazującej interakcje badanych białek.

## **WNIOSKI**

Wnioski w sposób wyczerpujący odpowiadają na założone cele i świadczą o dobrej konstrukcji całej pracy. Wnioski mogą mieć zastosowanie w praktyce. Prace uzupełnia poprawnie skonstruowane i zwięzłe streszczenie w języku polskim i angielskim oraz "Literatura" sic! (Piśmiennictwo).

Resumując należy podkreślić, że całość badań została bardzo dobrze zaplanowana i profesjonalnie przeprowadzona. Świadczy to o dobrej organizacji pracy oraz dobrym "warsztacie naukowym" doktorantki. Wyniki zostały przedstawione za pomocą licznych ilustracji, tabel i wykresów. Należy podkreślić, że uzyskane wyniki mogą znaleźć praktyczne zastosowanie oraz są przyczynkiem do prowadzenia dalszych badań przez doktorantkę z wykorzystaniem np. metod biologii molekularnej.

**W mojej ocenie pomimo opisanych powyżej uwag rozprawa doktorska Pani mgr Justyny Zińczuk spełnia wymogi stawiane tego typu rozprawom i zwracam się do Rady Naukowej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie Pani mgr Justyny Zińczuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

