

dr hab. n. med. Łukasz Krakowczyk

Gliwice 22.06.2018

Klinika Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej

Centrum Onkologii-Instytut

Im. Marii Skłodowskiej-Curie

Oddział w Gliwicach

**Recenzja rozprawy doktorskiej Pani lekarz Natalii Tołoczko-Iwaniuk
zatytułowanej "Prolino-zależna indukcja apoptozy w komórkach raka
płaskonabłonkowego jamy ustnej (squamous cel carcinoma, SCC).**

Wpływ celekoksybu."

Miejscowo zaawansowane nowotwory złośliwe regionu głowy i szyi, często naciekające struktury kostne twarzoczaszki, pomimo wielu innowacyjnych metod leczenia pozostają nadal grupą najbardziej zaniedbaną pod względem terapeutycznym. Najczęściej tacy chorzy są kwalifikowani do leczenia paliatywnego, bez szansy miejscowego wyleczenia. Onkolodzy w obawie przed wysokim ryzykiem ciężkich powikłań, które pogorszyłyby i tak zły komfort życia chorego, są zmuszani do wyboru nieagresywnego leczenia zgodnie z obowiązującą maksymą „po pierwsze nie szkodzić”. Zainteresowania naukowe u młodych badaczy prowadzą często do samodzielnych analiz, mających na celu maksymalne wykorzystanie dotychczasowych metod terapeutycznych. Nadrzędnym celem takich badań jest

optymalizacja diagnostyki i terapii, a wszystko po to, poprawić wyniki leczenia jak i komfort i jakość życia pacjentów. Przedmiotem badań niniejszej pracy jest ocena szlaków zaangażowanych w metabolizm proliny, w aspekcie indukcji apoptozy, a także wpływ celekoksylu na ten proces.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska jest oprawionym wydrukiem komputerowym, w formie monografii, składającym się ze 108 stron tekstu podzielonych na dziewięć rozdziałów. Badania do niniejszej pracy kandydatka wykonała w Samodzielnej Pracowni Analiz Leków oraz w Klinice Chirurgii Szcękowo-Twarzowej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Praca napisana jest językiem zrozumiałym i w sposób jednoznaczny. Układ pracy jest typowy dla badawczej pracy klinicznej

We wstępie autorka szeroko opisuje epidemiologię, czynniki ryzyka, diagnostykę i metody leczenia nowotworów regionu głowy i szyi, uzasadniając tym samym celowość podjęcia badań dotyczących raka jamy ustnej. W dalszej części wstępu przedstawia mechanizmy apoptozy oraz rolę proliny, endogennego aminokwasu, biorącego udział w biosyntezie białek. Opisany jest również wpływ celekoksylu na komórki zapalne znajdujące się w mikrośrodowisku guza, które mogą być zaangażowane w procesy nowotworowe.

Cel pracy został sformułowany zrozumiale i konkretnie. Autorka w całej dysertacji dąży do uzyskania jednoznacznych odpowiedzi, tak aby sformułować odpowiednie wnioski. Materiał badawczy stanowi analiza danych klinicznych i histopatologicznych pozyskanych od 24 chorych leczonych w Klinice Chirurgii Szcękowo-Twarzowej i Plastycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Model badawczy stanowiła również hodowla komórkowa raka płaskonabłonkowego języka. Materiał kliniczny i metody badawcze są dobrane prawidłowo. Wyniki badań są bardzo dokładne. Na wszystkie pytania postawione i napisane w „ Celu pracy” doktorantka

uzyskała odpowiedź, a dzięki wprowadzeniu metod statystycznych uniknęła możliwości przyjęcia hipotezy fałszywej. Dyskusja doskonale oddaje komentarz i wytłumaczenie wyników własnych danych uzyskanych w wyniku samodzielnej pracy doktorantki z wynikami innych autorów. Cytacje i interpretacje danych są właściwe i dobrze wyważone.

Najważniejszym wynikiem, który uzyskała doktoranta w wyniku samodzielnej pracy jest udowodnienie wyższego poziomu proliny w tkankach raka jamy ustnej w porównaniu do tkanki zdrowej, a jej zmiany stężenia korelowały ze złośliwością guza. Przeprowadzone badania z wykorzystaniem hodowli komórkowej raka płaskonabłonkowego języka wykazały istotne zmniejszenie przeżywalności komórek pod wpływem działania celekoksybu, co wskazuje na jego znaczącą rolę na indukcję apoptozy.

Abstrahując od wartości naukowej przedstawionej mi do oceny rozprawy, którą oceniam bardzo wysoko, zobowiązany jestem wymienić również kilka nieprawidłowości, głównie o charakterze formalnym.

1. We wstępie autorka opisuje przyczyny zdecydowanie gorszych wyników leczenia raka płaskonabłonkowego regionu głowy w Polsce. Poza wymienionymi czynnikami, które mają na to wpływ wymieniałbym ponadto: błędną kwalifikację do leczenia, niewystarczające marginesy resekcji, pomimo szeroko dostępnych technik chirurgii odtwórczej, jeden z najniższych w Europie wskaźnik PKB (31 miejsce Polski na 35 krajów europejskich).

2. W opisanych czynnikach ryzyka rozwoju raka płaskonabłonkowego zabrakło opisu czynników epigenetycznych, polegających na zmianie ekspresji DNA bez zmian jego sekwencji. Zmiany te mają istotne znaczenie w biologii tego nowotworu.
3. W przedstawionej Tab. 3. dotyczącej stopnia zaawansowania raka jamy ustnej, na podstawie klasyfikacji TNM autorka dołączyła stwierdzenie "w modyfikacji własnej". Czytając uważnie całą rozprawę nie uzyskałem informacji na czym ona polegała.
4. Terapia systemowa stosowana jest również jako indukcja leczenia przed radykalnym zabiegiem operacyjnym a nie tylko w leczeniu paliatywnym.
5. W opisie metody pobierania tkanki prawidłowej zabrakło precyzyjnego opisu odległości od guza, co ma istotne znaczenie z uwagi na opisywaną w literaturze tzw. aurę nowotworu, jak również określenie „przeciwna strona od guza” jest mało precyzyjne i wymaga opisu dokładnej lokalizacji pobrania tkanki prawidłowej.
6. Włączenie do badania określonej grupy chorych, od których pobierany jest materiał tkankowy wymaga zgody komisji bioetyczne. W pracy zgoda ta nie została umieszczona.

Podsumowując, z pełnym przekonaniem stwierdzam, że rozprawa doktorska Pani lekarz Natalii Tołoczko-Iwaniuk spełnia wszystkie wymagania 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. **W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie Pani lekarz medycyny Natalii Tołoczko-Iwaniuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Pani lekarz Natalia Tołoczko-Iwaniuk precyzyjnie określiła kilka celów badawczych, a następnie uzyskała oryginalne rozwiązania problemów naukowych. Otrzymane wyniki badań mają nie tylko wartość poznawczą, lecz posiadają również znaczenie praktyczne dlatego też z dużym uznaniem dla wiedzy i umiejętności doktorantki, **wnioskuję również o jej wyróżnienie.**

1863650 dr hab. n. med.
Łukasz Krakowczyk
specjalista chirurgii
onkologicznej i ogólnej