

Ocena pracy doktorskiej pt.:

***PROLINO-ZALEŻNA INDUKCJA APOPTOZY
W KOMÓRKACH RAKA PŁASKONABŁONKOWEGO
JAMY USTNEJ (squamous cell carcinoma, SCC).
WPŁYW CELEKOKSYBU.***

wykonanej przez

mgr Natalię Tołoczko-Iwaniuk

w Samodzielnej Pracowni Analizy Leków

Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej

oraz

Klinice Chirurgii Szczękowo-Twarzowej

Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Katedra i Zakład Chemii
i Analizy Leków

Wydział Farmaceutyczny
z Oddziałem Medycyny
Laboratoryjnej
w Sosnowcu

41-200 Sosnowiec,
ul. Jagiellońska 4
www.sum.edu.pl

Dr hab. n. farm
Dorota Wrześniok
dwrzesniok@sum.edu.pl
tel.: (+48 32) 364 16 14

Najczęstszymi lokalizacjami raka jamy ustnej są i/ ruchoma część języka, ii/ dno jamy ustnej, iii/policzek oraz iv/podniebienie twarde. Większość przypadków stanowią raki płaskonabłonkowe - średnio lub wysoko zróżnicowane. Raki jamy ustnej cechuje wysokie ryzyko wystąpienia przerzutów, spowodowane bogatym unaczynieniem chłonnym w obrębie głowy i szyi.

Wybór metody leczenia raka jamy ustnej wiąże się z czynnikami zależnymi od nowotworu takimi jak: i/ umiejscowienie i zaawansowanie kliniczne, ii/ zróżnicowanie histologiczne, jak również czynnikami zależnymi od dobrostanu pacjenta takimi jak: i/ wiek, ii/ stopień sprawności, iii/ choroby towarzyszące, iv/ stan odżywienia. Z uwagi na fakt, iż terapia raka jamy ustnej obejmuje leczenie wielospecjalistyczne - znaczącą rolę odgrywają ponadto czynniki organizacyjne, doświadczenie ośrodka, oczekiwania i preferencje chorego.

Molekularna charakterystyka nowotworu ma potencjalnie istotne znaczenie rokownicze, jednakże obecnie nie jest uwzględniana w przebiegu wyboru postępowania terapeutycznego. W związku z powyższym konieczne wydają się badania naukowe, celem których jest opracowanie nowoczesnych, efektywnych metod leczenia zaawansowanych postaci raka jamy ustnej.

Uzasadnionym zatem celem badań, przedłożonej do recenzji rozprawy doktorskiej mgr Natalii Tołoczko-Iwaniuk, była ocena aktywności wybranych białek zaangażowanych w metabolizm proliny w aspekcie indukcji apoptozy: i/ w tkankach raka płaskonabłonkowego jamy ustnej w porównaniu do tkanek prawidłowych, oraz ii/ w modelu wykorzystującym komórki raka języka (CAL-27).

Tytuł dysertacji Doktorantki został prawidłowo sformułowany i w pełni odzwierciedla cel badań. Wybór tematu pracy doktorskiej uważam za trafny, zgodny z kierunkiem współczesnych badań naukowych i aktualnym stanem wiedzy. Podejmowany problem uważam za uzasadniony, niezwykle ważny zarówno: i/ z punktu widzenia naukowego, ii/ znaczenia medycznego oraz iii/ społecznego, z uwagi na fakt, iż przebieg i terapia chorób nowotworowych jest obciążeniem nie tylko dla samych pacjentów.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska obejmuje 108 stron tekstu wraz z piśmiennictwem. Tekst pracy zawiera typowe dla opracowań naukowych rozdziały, z zachowaniem właściwych proporcji. Dodatkowo w pracy zamieszczono wykaz skrótów stosowanych w tekście pracy, znacząco ułatwiający jej lekturę.

We wstępie Doktorantka wiele miejsca poświęciła wprowadzeniu czytelnika w wiedzę na temat epidemiologii, czynników ryzyka, diagnostyki oraz terapii raka jamy ustnej. W tej części pracy zamieszczone zostały tabele charakteryzujące: i/ stopień zróżnicowania histologicznego komórek raka oraz ii/ ocenę zaawansowania klinicznego nowotworu złośliwego jamy ustnej. Ponadto wstęp obejmuje opis metod leczenia tego nowotworu, sporo miejsca poświęcając radioterapii, chemioterapii, ale również nowoczesnym metodom terapii, takie jak immunoterapia.

Zaproponowany przez Doktorantkę cykl badań stanowi dobrze zaplanowany i przemyślany panel eksperymentalny umożliwiający analizę założonej hipotezy badawczej. Szczegółowy opis zastosowanych metod badawczych został zamieszczony w rozdziale Materiały i metody. Rozdział ten zakończony jest informacją na temat zastosowanych w pracy metod analizy statystycznej niezbędnych do oceny uzyskanych wyników. Przedstawione metody są co do zasady aktualne i adekwatne do rozwiązywanych problemów naukowych i w zdecydowanej większości nie budzą żadnych wątpliwości.

Pojawiło się jednak kilka zagadnień, które w mojej opinii wymagają wyjaśnienia lub przedyskutowania:

i/ nie podano informacji, czy w przypadku pobranych od pacjentów próbek była określana lokalizacja zmienionej nowotworowo tkanki. Proszę o przedyskutowanie tej kwestii w aspekcie przesłanek, jakimi kierowano się podczas doboru do badań *in vitro* linii komórkowej raka języka CAL-27.

ii/ z ubolewaniem zauważyłam, iż nie zamieszczono charakterystyki badanej grupy 24 pacjentów pod względem płci, wieku oraz stopnia zaawansowania i złośliwości guza, co stanowiłaby interesującą część rozdziału Materiały i metody lub rozdziału Wyniki.

iii/ z opisu wyników wywnioskowałam, iż próbki tkanki zdrowej i zmienionej nowotworowo były pobierane od tego samego pacjenta. W mojej opinii interesującym wydaje się przedyskutowanie czy brano pod uwagę możliwość, aby grupę kontrolną stanowiły osoby zdrowe, bez rozpoznania nowotworowego?

Sformułowanie powyższych pytań wynika jedynie z przywileju recenzenta, z którego skorzystałam, i w żadnym wypadku nie mają charakteru uwag krytycznych. Powyższe pytania mogą natomiast stanowić inspirację do doskonalenia warsztatu badawczego oraz interesujący przedmiot dyskusji na polu naukowo-akademickim.

Uzyskane wyniki badań zostały poprawnie zredagowane na 37 stronach pracy i udokumentowane na szczegółowo opisanych rycinach. W tej części Autorka dokonuje i/ zasadniczego omówienia wyników jak również ii/ wysuwa po każdym cyklu badań wnioski częściowe. W rozdziale Dyskusja Autorka dokonała interpretacji uzyskanych wyników badań oraz skonfrontowała wyniki własne z hipotezami i badaniami przedstawionymi w adekwatnej literaturze przedmiotu. Przeprowadzone badania pozwoliły na sformułowanie pięciu uzasadnionych Wniosków, wnoszących nowe istotne informacje do aktualnego stanu wiedzy i świadczących o tym, iż założony cel pracy został zrealizowany.

W mojej opinii najistotniejszymi efektami prowadzonych badań było wykazanie, iż:

i/ poziom proliny w tkankach raka jamy ustnej pobranych od pacjentów jest średnio ok. 3-krotnie wyższy niż w tkankach prawidłowych;

ii/ działanie przeciwnowotworowe celekoksylu - należącego do grupy selektywnie działających niesteroidowych leków przeciwzapalnych – może zależeć nie tylko od mechanizmów zależnych od COX-2, ale również od aktywacji oksydazy proliny. POX bowiem, z uwagi na interakcje z enzymami regulującymi proces apoptozy, może mieć istotne znaczenie w terapii przeciwnowotworowej.

Cytowane przez Doktorantkę 176 pozycji piśmiennictwa naukowego odzwierciedla rzetelnie stan wiedzy w obrębie omawianego tematu. Warto także podkreślić, iż 103/176

pozycji, co stanowi ok. 60% wszystkich danych literaturowych - to doniesienia naukowe z ostatnich 10 lat, a spośród nich 61/103 pozycji (60%) to prace opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat, co wskazuje na dużą aktualność podjętego do oceny przez mgr Natalię Tołoczko-Iwaniuk problemu naukowo-medyczno-społecznego.

Uzyskane przez Doktorantkę wyniki są oryginalne i zaprezentowane w rzetelny sposób. Autorka posługuje się fachowym słownictwem, co świadczy o dobrej orientacji w badanej dziedzinie. Treść pracy napisana jest starannie, zwarcie i utrzymana w logicznej sekwencji. Styl sformułowań jest poprawny naukowo, a tekst komunikatywny.

Reasumując wyrażam opinię, że przedstawiona do recenzji praca odpowiada wymogom stawianym rozprawom na stopień naukowy doktora, co w konsekwencji upoważnia mnie do wystąpienia z wnioskiem do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, o przyjęcie rozprawy doktorskiej i dopuszczenie Pani mgr Natalii Tołoczko-Iwaniuk, do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Chemii i Analizy Leków
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Dorota Wrześniak
dr hab. n. farm. Dorota Wrześniak