

Bydgoszcz 28.06.2023

Prof. dr hab. n. med. Alina Grzanka
Kierownik Katedry Histologii i Embriologii,
CM w Bydgoszczy,
UMK w Toruniu

VIDE

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Przewodnicząca
Agnieszka Haloń
prof. dr hab. Agnieszka Haloń

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	30-06-2023
L. dz. RN-BM/	M88

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Krzysztofa Kurnola pt. „ Ekspresja tesminy w raku żołądka”

Promotor pracy: prof. dr hab. Piotr Dzięgiel - Katedra Morfologii i Embriologii
Człowieka, Zakład Histologii i Embriologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu

Przedłożona do recenzji dysertacja lek. Krzysztofa Kurnola podejmuje zagadnienia badawcze w obszarze poszukiwania nowych markerów prognostycznych i potencjalnych celów terapeutycznych w diagnostyce i leczeniu raka żołądka, przyczyniając się do poszerzenia wiedzy na temat procesów regulujących biologię tego nowotworu na poziomie molekularnym. Gruczolakorak, będący najpopularniejszym podtypem raka żołądka, należy do najczęściej występujących guzów złośliwych i stanowi około 90% wszystkich nowotworów tego narządu, będąc jednocześnie czwartą przyczyną zgonów nowotworowych w Polsce. Ze względu na niepokojące dane statystyczne dotyczące występowania gruczolakoraka żołądka i jego epidemiologii, główne wysiłki badawcze zmierzają aktualnie w kierunku jak najwyższej precyzji leczenia onkologicznego tego nowotworu w oparciu o najnowsze osiągnięcia patomorfologii i biologii molekularnej. Dokładna diagnostyka gruczolakoraka żołądka ma duże znaczenie w tworzeniu nowoczesnych strategii terapeutycznych opartych na ocenie ekspresji wybranych białek markerowych i ich korelacji z innymi czynnikami wspomagającymi rozwój choroby nowotworowej, umożliwiając odpowiedni dobór substancji

lecniczych pozwalających stworzyć spersonalizowany schemat leczenia. Stąd też tematyka podjęta przez lek. Krzysztofa Kunrola jest uzasadniona i wpasowuje się we współczesne nurty badawcze dotyczące nowoczesnych zagadnień z zakresu diagnostyki i leczenia raka żołądka. Na podstawie dostępnej w tej dziedzinie literatury należy podkreślić trafność i oryginalność podjętej problematyki badawczej ocenianej rozprawy doktorskiej, ze względu na dotychczasowy brak badań przeprowadzanych w kierunku ilościowej i funkcjonalnej oceny ekspresji tesminy w raku żołądka. Zatem Doktorant słusznie podjął się niniejszych badań, zwłaszcza że tesmina jest białkiem funkcjonalnie podobnym do białek z rodziny metalotionein odpowiedzialnych za wiązanie wolnych form tlenu oraz metali, hamując progresję guza. W związku z powyższym, tesmina podobnie jak metalotioneiny, może odgrywać istotną rolę w procesach transformacji nowotworowej.

Zasadnicza część rozprawy doktorskiej przyjęła formę polskojęzycznej monografii naukowej na co zezwala obecnie obowiązujące prawo. Poszczególne części dysertacji przygotowane zostały w sposób wymagany dla rozpraw doktorskich, a ich wzajemne proporcje są właściwe. Rozprawa doktorska lek. Krzysztofa Kurnola obejmuje 88 stron i podzielona jest na 10 rozdziałów, a ich tytuły odpowiednio oddają prezentowane w nich treści. Rozdział pt. „Wykaz skrótów” pozwala na szersze zrozumienie prezentowanego tekstu, zwiększając czytelność pracy, umożliwiając jednocześnie łatwiejsze wyszukiwanie interesujących fraz i informacji, bez konieczności każdorazowej, dokładnej analizy tekstu. Wstęp dysertacji jest obszerny, oparty o dobrze dobrane piśmiennictwo, uwzględniające najnowszą wiedzę w zakresie tematyki badawczej. Autor w sposób kompetentny analizuje wiedzę w zakresie podłoża molekularnego patogenezy raka żołądka i jego klasyfikacji w celu poszukiwania nowych czynników prognostycznych i predykcyjnych. Przedstawiony przegląd bez wątpienia świadczy o dużej umiejętności do zwięzłego i rzeczowego podejścia do szerokiej tematyki z zakresu chorób nowotworowych żołądka i daje dobre podstawy do lektury dalszych części rozprawy. Wskazuje także na dużą wiedzę Doktoranta w zakresie tematyki badawczej. Cele pracy zostały sformułowane w sposób jasny i czytelny, a ich treść znajduje swoje odzwierciedlenie w problemie badawczym i stanowi spójną całość z wnioskami. Rozdział opisujący „Materiały i Metody” jest przedstawiony szczegółowo i nie pozostawia żadnych przesłanek dotyczących pominięcia czy braku opisu w zakresie użytych do realizacji pracy doktorskiej procedur i materiału. Treść przedstawiona w tym rozdziale pozwala twierdzić, iż rozprawa doktorska została dobrze zaplanowana, natomiast zastosowane procedury w pełni pozwoliły zrealizować założone cele pracy. Eksperyment


przeprowadzono na 85 fragmentach guzów oraz 38 fragmentach marginesu zdrowej tkanki żołądka. Materiał został pobierany, odpowiednio utrwalony celem późniejszego wykorzystania do badań molekularnych i archiwizowany z preparatów chirurgicznych od pacjentów zakwalifikowanych do zabiegu gastrektomii, z potwierdzonym wcześniej endoskopowo i histopatologicznie rakiem żołądka, w Klinice Chirurgii Ogólnej i Chirurgii Onkologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu w latach 2018-2020, po wcześniejszym uzyskaniu świadomej zgody od chorych. Ponadto, w badaniu wykorzystano materiał archiwalny w postaci bloczków parafinowych z guzów nowotworowych od pacjentów operowanych z powodu raka żołądka w latach 2011-2016 (45 bloczków) z Zakładu Patomorfologii i Cytologii Onkologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego, dzięki uprzejmości Kierownika Zakładu, Pani Prof. dr hab. Agnieszki Hałoń. Badanie uzyskało akceptację Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu (nr KB 506/2018). Na wyjaśnienie zasługuje rozbieżność, którą spotyka się w części rozdziału „Materiały i Metody”, dotyczącą klasyfikacji Laurena, uwzględniającej morfologię komórek i sposób naciekania. Doktorant we wcześniejszej części rozdziału wskazuje, że grupa badana złożona jest z 85 fragmentów guzów raka żołądka, w tym pobieranych śródoperacyjnie (40 przypadków) oraz preparatów pochodzących z zarchiwizowanego materiału w postaci bloczków parafinowych (45 przypadków). W przedstawionej pracy doktorskiej, w klasyfikacji Laurena, uwzględnionych zostało wyłącznie 66 przypadków preparatów raka żołądka wskazując na 31 przypadków (46,97%) typu jelitowego, 22 przypadki (33,34%) typu rozlanego oraz 13 przypadków (19,69%) typu mieszanego, nie zawierając w dalszej treści pracy wytłumaczenia na wykluczenie z klasyfikacji Laurena 19 przypadków guza żołądka. Można przypuszczać, iż rozbieżność w ilościach preparatów użytych do badania i uwzględnionych do klasyfikacji wynika z braku jednoznacznego przyporządkowania do konkretnego podtypu przez lekarza oceniającego, jednak zaleca się aby w tekście zawarte było jasne uzasadnienie rozbieżności w omawianych wartościach. Rozdział „Materiały i Metody”, kończy się opisem analizy statystycznej wyników. Wyniki prowadzonych badań Doktorant przedstawił na 23 stronach i udokumentował je rycinami ilustrującymi zdjęcia wykonane przy użyciu mikroskopu. Rozdział „Wyniki” prezentuje także bogatą zawartość klinikopatologicznych danych tabelarycznych i wykresów uwzględniających analizę statystyczną wyników. Wszystkie przedstawione ryciny są przemyślane i pozwalają na przedstawienie wyników w bardzo przejrzystej formie, co znacznie ułatwiło zapoznanie się z efektami przeprowadzonych badań. Ze względu na obszerność tego rozdziału, Doktorant podzielił go na podrozdziały. W

pierwszym podrozdziale Doktorant przedstawił ekspresję mRNA *MTL5* przeprowadzając reakcje RT-PCR. Ekspresję mRNA *MTL5* stwierdzono w 94,73% badanych przypadkach grupy badanej oraz 86,84% przypadkach grupy kontrolnej. W celu określenia poziomu ekspresji białek tesminy i Ki-67, przeprowadzono reakcje IHC. Ocena mikroskopowa wykazała cytoplazmatyczno-jądrową ekspresję tesminy oraz jądrową ekspresję Ki-67.

W drugim rozdziale Doktorant opisał wyniki poziomu ekspresji mRNA *MTL5* oraz nasilenie ekspresji IHC tesminy i Ki-67. Uzyskane wyniki wykazały, że ekspresja mRNA *MTL5* była zróżnicowana i cechowała się obecnością przypadków z istotnie wyższą ekspresją w grupie badanej w stosunku do grupy kontrolnej. Cytoplazmatyczna i jądrowa ekspresja IHC tesminy były istotnie wyższe w grupie badanej w stosunku do grupy kontrolnej. Podobnie w przypadku jądrowej ekspresji IHC Ki-67, Doktorant stwierdził istotnie wyższą ekspresję w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej. Otrzymane wyniki opisane we wszystkich podrozdziałach zostały omówione w rozdziale "Dyskusja", który jest napisany rzeczowo i merytorycznie. W rozdziale tym lek. Krzysztof Kurnol odniósł się do dostępnych w piśmiennictwie publikacji innych autorów, wykazując dużą kompetencję, zrozumienie przeprowadzonych badań jak i krytyczną analizę własnych wyników w stosunku do innych badaczy. Doktorant pisząc go udowodnił, że potrafi ustosunkować się do wyników badań własnych w kontekście dobrze dobranego piśmiennictwa, składającego się z 67 odpowiednio wyselekcjonowanych pozycji literaturowych. Ponadto, większość cytowanych źródeł opublikowana została w ciągu ostatnich kilkunastu lat, co znacząco podnosi wartość i aktualność dyskusji nad zaprezentowanymi wynikami badań. Przechodząc do drobnych uwag do sekcji „Wyniki”, Doktorant w niedostateczny sposób wyjaśnia przyczynę redukcji grupy badanej do 38 przypadków przy określaniu ekspresji mRNA *MTL5*. Uważam, że Doktorant osiągnął zamierzone cele, o czym świadczą dwa jasno i logicznie sformułowane wnioski kończące rozprawę doktorską.

W podsumowaniu recenzji stwierdzam, że uzyskane w dysertacji wyniki są spójne, ważne dla podjętej problematyki badawczej. Doktorant udowodnił, że potrafi samodzielnie sformułować i rozwiązać problem naukowy, dobrze dobrać i opanować techniki badawcze, które posłużyły Jemu do uzyskania wyników na dobrym poziomie. Pokazał także, że potrafi przeprowadzić dyskusję swoich wyników z wynikami innych grup badawczych, a więc udowodnił, że posiada predyspozycje do prowadzenia samodzielnych badań naukowych.

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską lek. Krzysztofa Kurnola pt. „Ekspresja tesminy w raku żołądka” mogę bez wątpliwości stwierdzić, że spełnia ona warunki określone w art. 13 ust. 1 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. 595, z późn. zm.). W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. med. Krzysztofa Kurnola do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kierownik
Katedry Histologii i Embriologii

prof. dr hab. Alina Grzanka
Prof. dr hab. n. med. Alina Grzanka