

Dr hab.med. Marcin Zieliński

Zakopane 16.11.2018

Ordynator Oddziału Chirurgii Klatki Piersiowej

Szpitala Specjalistycznego Chorób Płuc "Odrodzenie"

im. Klary Jelskiej w Zakopanem

34 500 Zakopane, ul.Gładkie 1

Email: marcinz@mp.pl

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

Rak płuca pozostaje główną przyczyną zgonów z powodu chorób nowotworowych na świecie. W przypadku raka drobnokomórkowego płuca najlepsze wyniki leczenia uzyskuje się przy użyciu chemio-radioterapii, natomiast najskuteczniejszym sposobem terapii raka nie-drobnokomórkowego (ang. Non-Small-Cell Lung Cancer - NSCLC) jest leczenie operacyjne. Leczenie to polega na wykonaniu tak zwanej resekcji anatomicznej miąższu płucnego, czyli na usunięciu płata płuca (lobektomia) lub całego płuca (pneumonektomia) z jednoczesnym usunięciem węzłów chłonnych płuca i śródpiersia (limfadenektomia). Niestety, taki radykalny rodzaj leczenia jest możliwy tylko w I i II stopniu zaawansowania choroby oraz w wybranych przypadkach raka w stopniu IIIA i IIIB, w ramach leczenia skojarzonego z chemioterapią i radioterapią. U większości pacjentów NSCLC wykrywa się w stopniu zaawansowania IIIB-IV, co od razu wyklucza możliwość leczenia radykalnego. Jedyną opcją terapeutyczną jest paliatywna chemioterapia i/lub

radioterapia. Pacjenci w takim stopniu zaawansowania stanowią 80-90% wszystkich chorych z NSCLC. Ze względu na wysoce niezadowalające wyniki leczenia raka płuca w takich przypadkach, z medianą przeżycia wynoszącą kilka-kilkanaście miesięcy i znaczną częstością występowania powikłań po chemioterapii, intensywnie poszukuje się obecnie nowych, skuteczniejszych metod leczenia systemowego. Szczególną nadzieję budzą stosowane od 2003 roku, tak zwane terapie molekularnie celowane (ang. molecular target therapies). Istotą takich sposobów postępowania jest zatrzymanie dzielenia się komórek nowotworowych poprzez zablokowanie pewnych torów metabolicznych swoistych wyłącznie dla komórek nowotworowych i nie występujących w komórkach zdrowych. Tak wybiórcza ingerencja jest możliwa dzięki postępom wiedzy w zakresie metabolizmu komórek nowotworowych na poziomie molekularnym. Spektakularnymi owocami tego postępu było wprowadzenia do praktyki klinicznej leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej, takich jak gefitynib, erlotynib, afatynib, dakomitynib czy osimertnib, leków antyoangiogenetycznych, takich jak bevacizumab, inhibitorów ALK (ang. anaplastic lymphoma kinase) jak kryzotynib, alektynib, cerytynib oraz lekom stosowanym w mutacjach genów ROS1, BRAF, MET, lekomw anty-angiogennym (bevacizumab, nintedanib) i innych. Wielkie oczekiwania wiąże się z postępami w immunoterapii związanymi z inhibitorami apoptozy (ang. programmed death protein 1), szczególnie u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1. Należy zaznaczyć, niestety, że leki tego są skuteczne tylko w przypadku

obecności mutacji genetycznych leżących u podłoża tych patologii i że częstość występowania takich mutacji nie przekracza 10-20%% w populacji europejskiej. W ostatnich latach szczególne zainteresowanie i nadzieje budzi badanie mikroRNA (miRNA), czyli krótkich łańcuchów RNA zawierających 20-24 nukleotydy, nie biorących udziału w translacji, ale odgrywającego ważny i mało dotychczas poznany udział w regulacji ekspresji różnych genów podczas transkrypcji i potranskrypcyjnie. Odkryto wiele rodzajów miRNA, również takie, które stanowią markery różnych rodzajów nowotworów, w tym także raka płuca. Jeszcze większe nadzieje wiążą się z możliwością wykorzystania miRNA w leczeniu nowotworów.

Tematykę wykorzystania miRNA w diagnostyce i leczeniu raka płuca podejmuje właśnie praca doktorska mgr Mateusza Olbromskiego. Praca ta składa się z trzech artykułów opublikowanych w indeksowanych czasopismach Oncology Reports (2 prace oryginalne) oraz Oncology Letters (trzecia praca poglądowa), o łącznych Impact Factor 7.302 oraz punktacji MNiSW/KBN - 55.00. Autor podejmuje w swoich pracach temat zastosowania miRNA oddziałującego z transkryptem genu SOX18 (ang. Sex Determining Region Y-related High Mobility Group box) w leczeniu raka gruczołowego i płaskonabłonkowego płuca, czyli dwóch najczęściej występujących rodzajów nowotworów tego narządu. Białko SOX18 odgrywają ważną rolę w rozwoju naczyń krwionośnych i limfatycznych i zwiększenie, co ma wpływ na rozwój nowotworów, w tym również raka płuca. Zmniejszenie ekspresji genu SOX18

może wpłynąć na zahamowanie rozwoju naczyń nowotworu, a tym samym zablokować jego progresję. W pracach składających się na pracę doktorską przeprowadził eksperymentalne określenie wpływu miRNA na ekspresję SOX18.

W pierwszej pracy Autor określał poziom transkryptu oraz białka SOX18 w raku płaskonabłonkowym płuca w porównaniu do mięszu płuca nie objętego nowotworem. Stwierdzono dysproporcje pomiędzy poziomami mRNA i białka SOX18 oraz ustalono statystycznie znamienne różnice w poziomach ekspresji dwóch cząsteczek miRNA - miR-7a i miR-24-3p spośród panelu miRNA.

W drugiej pracy przeprowadzonej na materiale raka gruczołowego płuca Autor udowodnił hamowanie ekspresji SOX18 poprzez cząsteczki miR-7a i miR-24-3p. Praca ta stanowi pierwszy w piśmiennictwie światowym dowód na istnienie takiej zależności i, jak przewiduje Autor może w przyszłości stać się podstawą nowego rodzaju terapii przeciwnowotworowej.

Trzecia praca składająca się na pracę doktorską jest artykułem poglądowym omawiającym problematykę białka SOX18.

Przystępując do omówienia artykułów stanowiących pracę doktorską należy podkreślić ich wysoki poziom i oryginalność. W obu pracach eksperymentalnych jasno przedstawiono cele prac, co dowodzi głębokiej znajomości omawianej tematyki. Trudno mieć również jakiegokolwiek zastrzeżenia do metodyki prac, która świadczy o wysokim profesjonalizmie w

d dziedzinie technik biologii molekularnej. Wyniki badań są przedstawione jasno.

Wnioski prac są wsparte przekonywującą dyskusją wyników.

W pracy pogładowej Autor wykazał erudycję w omawianiu tematyki związanej z białkiem SOX18.

Prace doktorską magistra Mateusz Olbromskiego należy ocenić niezwykle pozytywnie. Praca przedstawia nowe innowacyjne odkrycia w dziedzinie biologii molekularnej raka płuca i może mieć w przyszłości wpływ zarówno na diagnostykę, jak i leczenie tej choroby. W tej ostatniej kwestii trzeba niestety zwrócić uwagę, że stworzenie odpowiedniego leku na podstawie badań naukowych jest trudne i kosztowne, zaś przebadanie leku w kolejnych fazach badań klinicznych zajmuje co najmniej 10 lat.

Mam następne pytania do Autora:

1. Jakie inne potencjalne mechanizmy epigenetyczne mogą mieć wpływ na obserwowaną dysproporcję w poziomie ekspresji genu i białka SOX18?
2. Jakie implikacje kliniczne mają badania zawarte w doktoracie?
3. Jak można udowodnić i jakie znaczenie może mieć odkrycie istnienia antagomirów regulujących ekspresję SOX18 w NSCLC?

Magister Mateusz Olbromski wykazał dostateczną wiedzę i posiada umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Praca doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.).

Upoważnia to mnie do zwrócenia się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie mgr Mateusza Olbromskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

16.11.2018

Dr hab. med. Marcin Zieliński
specjalista chirurg
torakochirurg
34-500 Zakopane, ul. Gładkie 1
81 722 273 tel. 6 18 201 6045