



Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpł. dnia	05-07-2023
L. dz. RN-BM/	1204

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Kołodziej

Wrocław, 01.07.2023

OCENA

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

pracy doktorskiej lek. Jakuba Macieja Kobeckiego pt. „Rola wybranych nekryn jako czynników prognostycznych w raku jelita grubego”.

Coraz bardziej poznajemy następstwa zdarzeń, które składają się na ewolucję normalnych komórek do ich wysoce złośliwych inwazyjnych potomków (Robert Weinberg). Zwykle potrzeba wielu lat aby powstający guz zdołał zgromadzić wszystkie mutacje do jego nowotworowego złośliwego wzrostu. Mutacja staje się powszechna, zostaje wszczepiona we wszystkie komórki ciała. Większość ludzi nie zapada na nowotwór do późnego okresu życia, albo nie choruje nigdy, ponieważ przychodzi na świat z nienaruszonym zestawem genów. Powstają błędy genetyczne, ale w większości przypadków są one szybko korygowane przez złożony system naprawczy, który działa w każdej komórce. Wyznacznikiem złośliwości nowotworu jest zdolność do przerzutowania i inwazji zdrowych tkanek. Komórki normalne pozostają we właściwym miejscu, nowotworowe muszą uwolnić się z pierwotnego miejsca, przenieść z biegiem krwi czy limfy i w innym miejscu (nawet w bardzo odległym) spowodować wzrost nowej kolonii. Czynnikiem odpowiedzialnym za ten mechanizm jest między innymi osłabienie adhezji międzykomórkowej.

Uważam, że podjęty temat badań przez Doktoranta za bardzo zasadny, dodający istotny fragment do poszerzenia naszej wiedzy dotyczącej nowotworów.

Przedstawiona mi do oceny praca to oprawny tom formatu A4, liczy 118 stron, podzielona na 10 rozdziałów, 5 z nich zawiera podrozdziały. Część dokumentacyjna to 29 tabel, 24 ryciny, streszczenie pracy w języku polskim i angielskim, załączniki (opinia Komisji Bioetycznej, zgoda Komendanta Wojskowego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu). Zebrane piśmiennictwo liczy 183 pozycje. Rozprawę poprzedza wykaz skrótów, którymi Autor posługuje się w tekście.

We wstępie Autor zawarł podświadomą wiedzę istotną dla zrozumienia założeń i

celów pracy. Znajdują się tam informacje dotyczące aktualnej wiedzy na temat anatomii, epidemiologii, diagnostyki i leczenia raka jelita grubego. Istotne są informacje dotyczące onkogenezy. Uwaga do przytoczonych tam danych, z których wynika, że rak piersi jest na pierwszym miejscu jeżeli chodzi o liczbę zachorowań, a rak jelita grubego na drugim. A co z rakiem prostaty, rakiem płuca, gdzie jest ich miejsce?

Jako cel badań Autor przyjął ocenę ekspresji wybranych nektyn w grupie pacjentów leczonych chirurgicznie z powodu raka jelita grubego. Nektyny komórkowe, cząsteczki adhezyjne biorą udział w tworzeniu połączeń międzykomórkowych oraz regulacji funkcji komórkowych. Wyniki tych badań mogą stać się składnikami czynników prognostycznych i predykacyjnych. Badania przeprowadzono na grupie 92 operowanych pacjentów w latach 2013-2015, 37 kobiet i 55 mężczyzn w średnim wieku 67-93 lata (48-90 lat). Metodą badawczą była analiza danych zawarta w historiach chorób oraz immunohistochemiczna ocena ekspresji nektyn preparatów wyciętych guzów raka (wyniki: od bez ekspresji, słabej i umiarkowanej do wysokiej). Uzyskane wyniki konfrontowano z 23 danymi wybranymi z historii chorób. Wszystkie porównane dane poddano analizie statystycznej.

Za najważniejsze uważam odniesienie wartości stężeń nektyn do przeżycia pacjentów 3 i 5 letnich. Istotne były też porównania do stopnia zaawansowania nowotworu (TNM), umiejscowienia guza i jego złośliwością oraz płcią chorób. Danych porównawczych było znacznie więcej, bardziej szczegółowych. Dyskusja jest obszerna, zawiera znaczącą ilość wiedzy i poglądów innych autorów, sądów i spostrzeżeń doktoranta oraz próby dokonania przez niego porównań i wyjaśnień tej złożonej problematyki. Na podkreślenie zasługuje ogrom pracy włożonej przez Autora przy interpretowaniu tak wielu czynników, próby ich wyjaśnienia, znaczenia i przydatności. Na uwagę zasługują 5 letnie (54,35%) przeżycia. To dobry Europejski standard z przed blisko 10 lat, kiedy były wprowadzone operacje. Potwierdzenie znajduje małoinwazyjna technika operacyjna, przynosi wiele korzyści, a co najważniejsze jej wyniki nie odbiegają od zabiegów klasycznych. Części wyników, porównań i zależności można było się spodziewać jak np. gorszych związanych z wyższym stopniem zaawansowania raka. Ważne okazały się porównania stężeń nektyn, profil ekspresji, lokalizacja (prawa, lewa strona jelita grubego) i rokowanie. W oparciu o otrzymane wyniki badań, dyskusji Autor wysuwa 3 wnioski. Ocena wartości nektyn w nowotworach

posiada użytkowe znaczenie. Nektyna 4 we wszystkich preparatach (87,9%) wykazała najwyższą ekspresję. Pacjenci tacy mieli najgorsze wskaźniki przeżycia. Nektyna 2 częściej daje pozytywne wartości w guzach wstępnicy w porównaniu do guzów zstępnicy. Wreszcie nektyny 3 i 4 mają związek z obecnością przerzutów co koreluje z antygenem carcinoembrionalnym (CEA).

Znalazłem tylko jedną literówkę, str. 37, tabela 7. Autor ma oparcie w osobistym doświadczeniu w ośrodku, którym chorzy onkologiczni są diagnozowani, leczeni operacyjnie i systemowo prowadzeni, część z nich przez lata. Autor zebrał bogate, aktualne piśmiennictwo czego wyrazem jest 14 pozycji z 2021 roku, 28 z 2022, a nawet 6 z 2023 roku. Obiektywne i z nich dane, własne przemyślenia pozwalają z powodzeniem zajmować merytoryczne stanowisko i odnosić się do kontrowersji.

Praca została napisana poprawną polszczyzną, starannie i prawidłowo opracowana. Praca spełnia swoje zadania. Stanowi i wnosi elementy nowości. Przejrzysta metodyka opracowania z dobrą przekonywującą dokumentacją stwarza logiczną całość w pełni zasługuje na wyróżnienie.

Ciekawa i dobrze jest napisana dyskusja skonfrontowana z poglądami innych autorów i wynikami własnych dociekań. Statystyka obiektywizuje wyniki.

Cel pracy został przez Doktoranta osiągnięty, wnioski wypływają z treści rozprawy, dyskusja ujmuje istotę zagadnienia.

Rozprawa doktorska lek. Jakuba Macieja Kobeckiego pt. „Rola wybranych nektyn jako czynników prognostycznych w raku jelita grubego” spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (dz. U. 2018., poz. 1668).

Wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Jakuba Macieja Kobeckiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

