



UNIWERSYTET MEDYCZNY
W BIAŁYMSTOKU



ZAKŁAD ANATOMII PRAWIDŁOWEJ CZŁOWIEKA

Kierownik: Prof. dr hab. Janusz Dzieciot

15-230 Białystok
ul. Mickiewicza 2A
skr. pocztowa 15

tel. (+48) 85 748 5661
tel/fax. (+48) 85 748 5664
e-mail: anatomia@umb.edu.pl

wpł. dnia 08-12-2018
L.dz. DL/ 3811/18
Znak sprawy DL

Białystok, 03.12.2018 roku

OCENA

rozprawy doktorskiej magister biotechnologii Aleksandry Nowak
„Rola nestyny w progresji raka gruczołu piersiowego”

Uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr 514/09/2018 z dnia 27 września 2018 roku została mi powierzona ocena rozprawy doktorskiej magister Aleksandry Nowak, przeprowadzonej pod kierunkiem prof. dr hab. Piotra Dzięgiela.

Choroby nowotworowe stanowią istotny problem społeczny i ekonomiczny i są jedną z podstawowych przyczyn zgonów.

Jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych występującym wśród kobiet jest rak gruczołu piersiowego. Stale rozwijające się metody diagnostyczne obejmujące techniki obrazowe i mało inwazyjne metody pozyskiwania materiału do badań morfologicznych, umożliwiają ocenę nowotworu już we wczesnej fazie jego rozwoju. W przypadkach występowania zmian ogniskowych widocznych w badaniach obrazowych wskazane jest wykonie badania cytologicznego – biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej, badania histopatologicznego w oparciu o materiał uzyskany tzw. „grubą” igłą bądź też materiału pooperacyjnego z otwartej biopsji.

Przyszłością terapii nowotworów złośliwych jest terapia spersonalizowana, oparta o indywidualne cechy nowotworu. Dotychczasowe kryteria klasyfikacji raka gruczołu piersiowego oparte na ocenie stopnia złośliwości histologicznej, klasyfikacji TMN, ocenie ekspresji receptorów estrogenowych, progesteronowych i HER2 określonej w oparciu o komórki raka, są już niewystarczające. W ostatnich latach podkreślana jest rola badań molekularnych i mikrośrodowiska nowotworu, szczególnie zachodząca w nim neoangiogeneza.

Każde nowe kryterium, zastosowane w procesie diagnostycznym, umożliwiające

poszerzenie oceny prognostycznej i predykcyjnej u chorych z rakiem gruczołu piersiowego zasługuje na szczególną uwagę. Podjęty przez Doktorantkę temat badawczy, wskazujący na możliwość wykorzystania nestyny w diagnostyce raka gruczołu piersiowego, jest więc bardzo aktualny.

O znaczeniu wyników przeprowadzonych badań świadczy ich opublikowanie w recenzowanych, renomowanych czasopismach łącznie z pracą poglądową przedstawiającą wyniki badań własnych oraz innych badaczy. Publikacje te wchodziły w skład rozprawy doktorskiej „Rola nestyny w progresji raka gruczołu piersiowego”.

We wszystkich publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem, a w składzie autorskim jest promotor. Świadczy to o doskonale przygotowanym warsztacie badawczym, koncepcji pracy i jej realizacji. Potwierdza to fakt uzyskania finansowania badań ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego w ramach Projektu dla Młodych Naukowców nr PBMN192.

Doktorantka w pracy „Nestin-positive microvessel density is an independent prognostic factor in breast cancer” oceniła gęstość naczyń krwionośnych, wykazujących ekspresję nestyny w utkaniu o różnym stopniu zaawansowania proliferacji. Uzyskane wyniki porównała z ekspresją markerów śródbłonki naczyń CD31, CD34, SOX-18.

Stwierdziła, że nowotwory o wyższym stopniu zaawansowania klinicznego wykazywały wysoką gęstość naczyń z pozytywną reakcją z nestyną w komórkach śródbłonki. Dotyczy to szczególnie naczyń „młodych” CD34-pozytywnych. Uzyskane wyniki wskazują na możliwość ich wykorzystania jako czynników prognostycznych raka gruczołu piersiowego. Ma to bardzo istotne znaczenie kliniczne, co dodatkowo potwierdzają wyniki badań przedstawione w drugiej publikacji, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej - „Role of nestin expression in angiogenesis and breast cancer progression”. W pracy tej mgr Aleksandra Nowak oceniła zależność pomiędzy ekspresją nestyny w komórkach raka gruczołu piersiowego a proliferacją naczyń w utkaniu nowotworu. Doktorantka potwierdziła istotną zależność pomiędzy zwiększoną ekspresją nestyny, zwiększoną proliferacją naczyniową i wysokim stopniem złośliwości histologicznej. Zależność ta miała istotny wpływ na skrócenie czasu przeżycia pacjentek szczególnie w przypadkach z typem potrójnie ujemnego raka.

W obu pracach wyniki uzyskane w ocenie materiału histopatologicznego zostały zweryfikowane w badaniach in vitro przeprowadzonych na ludzkich liniach śródbłonki naczyniowej, izolowanych z odmiennych rodzajów naczyń o różnym stopniu dojrzałości – HUVEC-SVT, HMEC-1, HEPC-CB w pracy „Nestin-positive microvessel density is an independent prognostic factor in breast cancer” i w oparciu o ludzkie linie

raka gruczołu piersiowego o różnym stopniu złośliwości – MCF-7, SKBR-3, MDA-MB-231 i BO2 w pracy „Role of nestin expression in angiogenesis and breast cancer progression”.

Przedstawioną do oceny rozprawę przeczytałem z ogromnym zainteresowaniem. Realną ocenę wartości merytorycznej prac przeprowadzili już Recenzenci czasopism, w których prace zostały opublikowane. Mogę tylko podkreślić wysoką wartość naukową rozprawy doktorskiej. Poprzedzające załączone prace opracowanie napisane jest bardzo jasnym, zwięzłym językiem. Doktorantka we wstępie przedstawiła najważniejsze informacje dotyczące raka gruczołu piersiowego, nestyny, angiogenezy w mikrośrodkowisku nowotworu i uzasadniła wybór tematu badawczego. W sposób bardzo przejrzysty omówiła założenia i cel pracy oraz wyniki, które przedstawiła w dwóch pracach oryginalnych i jednej publikacji poglądowej.

Uzyskane wyniki przedstawiła w podsumowaniu i sześciu wnioskach. Uważam, że najważniejsze są dwa ostatnie wnioski wskazujące na możliwość wykorzystania nestyny w praktyce klinicznej. Właśnie ten fakt ma szczególne znaczenie w poszerzeniu diagnostyki raka gruczołu piersiowego.

Realizacja zaplanowanych badań wymagała bardzo dużego wkładu pracy i wiedzy medycznej, co jest szczególnie istotne gdyż Doktorantka nie jest lekarzem. Mgr Aleksandra Nowak wykazała się gruntowną znajomością tematu, umiejętnością rozwiązywania zadania badawczego i pracą w zespole, co jest szczególnie istotne przy prowadzeniu badań w oparciu o materiał kliniczny.

Rozprawa doktorska magister Aleksandry Nowak spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późniejszymi zmianami).

Mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie magister Aleksandry Nowak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Uważam, że rozprawa doktorska magister Aleksandry Nowak stanowi swoistą pozycję edukacyjną i w związku z tym zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o wyróżnienie pracy.

prof. dr hab. n. med. Janusz Dzięcioł