

Recenzja rozprawy doktorskiej
„Związek wariantów genetycznych receptora śmierci programowej 1 (PD-1) z ryzykiem
wystąpienia oraz przebiegiem klinicznym raka jelita grubego”
lek. Michała Kazanowskiego

Recenzowana rozprawa została wykonana na Wydziale Lekarskim Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu pod kierunkiem promotora Prof. dr hab. Ireny Frydeckiej oraz promotora pomocniczego dr hab. Edyty Pawlak-Adamskiej. Materiał do analizy został zebrany w dwóch Wrocławskich ośrodkach chirurgicznych: Oddziale Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego oraz Oddziale Chirurgii Onkologicznej Dolnośląskiego Centrum Onkologii.

Przeżywalność pacjentów z chorobą nowotworową jelita grubego, wciąż utrzymuje się na niezadowalającym poziomie. Wprowadzenie w ostatnich latach badań przesiewowych, nowych technik zabiegowych, lepszych i bezpieczniejszych schematów leczenia uzupełniającego, znacząco wpłynęło na polepszenie wyników leczenia. Wydaje się, iż kolejnym etapem, mogłoby być spersonalizowane leczenie celowane, głównie z wykorzystaniem immunoterapii. Podobnego zdania była komisja Królewskiej Szwedzkiej Akademii Nauk, wręczając nagrodę Nobla z Fizjologii i Medycyny w 2018 roku dla James'a Allisona oraz Tasuku Honjo za badania nad szlakami immunologicznymi (CTLA-4 i PD-1).

Rozprawa doktorska lek. Michała Kazanowskiego porusza ciekawy i mało do tej pory poznany temat, jakim jest wpływ trzech wybranych polimorfizmów genu kodującego cząsteczkę PD-1 na ryzyko zachorowania oraz przebieg kliniczny u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą nowotworową jelita grubego. Praca ta wpisuje się w obecny kierunek prowadzonych nowoczesnych badań nad procesami immunologicznymi i dalszym poznaniem wykorzystania układu immunologicznego pacjenta w leczeniu choroby nowotworowej.

Autor w rozprawie doktorskiej podjął się oceny i analizy trzech wybranych miejsc polimorficznych i ich wpływu na częstość zachorowania populacyjnego raka jelita grubego. Dokonał również podziału grupy badanej uwzględniając płeć chorych, uzyskując interesujące wyniki pozwalające na zidentyfikowanie istotnie statystycznych różnic pomiędzy nimi. W dalszej części, analizował wpływ wytypowanych miejsc polimorficznych, na zmienność przebiegu choroby. Ocenie poddano lokalizację ogniska pierwotnego w przewodzie pokarmowym, stopień złośliwości histologicznej i zróżnicowania histopatologicznego, a także kliniczne zaawansowanie choroby w momencie rozpoznania. Kończącym porównaniem była analiza wariantów genetycznych i ich związek z długością przeżycia analizowanych chorych. Analizie poddano pacjentów w okresie 3-letniej obserwacji od pierwotnego zabiegu operacyjnego.

Praca doktorska wraz ze streszczeniem i piśmiennictwem liczy 123 strony, ujęta została w 16 rozdziałach. W piśmiennictwie znalazło się 137 aktualnych pozycji (każda została zacytowana i odpowiednio oznaczona w tekście) polskich i głównie zagranicznych autorów. Składa się z typowego układu dla rozprawy doktorskiej. Uzupełnieniem całości są 32 tabele (w tym 11 zamieszczonych w suplemencie), 29 rycin, spis użytych skrótów oraz streszczenia w języku polskim i angielskim.

Wstęp rozprawy został logicznie podzielony na dwie części, omawiające odpowiednio: szczegółowy opis i charakterystykę raka jelita grubego oraz procesy immunologiczne w chorobach nowotworowych. W pierwszym fragmencie obszernie zaprezentowano epidemiologię, czynniki ryzyka (zastosowano interesujący podział uwzględniający ich wpływ na częstość wykonywania badań przesiewowych), pełny proces diagnostyczny oraz możliwości leczenia uwzględniające również zaawansowane zabiegi w IV stopniu klinicznym jak HIPEC i PIPEC. W kolejnej części autor skupił się na opisanu procesów immunologicznych występujących u pacjentów z chorobą nowotworową, szczegółowo omówił działanie punktów kontroli immunologicznej oraz możliwości wykorzystania tych szlaków w terapii celowanej. Ciekawym uzupełnieniem są ryciny, w szczegółowy sposób wyjaśniające zachodzące procesy immunologiczne w mikrośrodowisku guza, pochodzące z zagranicznych publikacji, co świadczy o dobrym zapoznaniu się z materiałem koniecznym do przygotowania tej części manuskryptu. Doktorant dokonał przeglądu dostępnej literatury dotyczącej szlaku PD-1/PD-L1 oraz poznanych do tej pory wariantów genetycznych kodujących to białko w różnych nowotworach oraz omówił obecnie stosowane możliwości terapii celowanej. Ten fragment pracy może stanowić niezależną pracę pogładową.

Za cel pracy doktorant postawił sobie określenie związku wybranych polimorfizmów genu PD-1 z ryzykiem zachorowania i przebiegiem klinicznym raka jelita grubego (w tym wpływ na lokalizację zmiany pierwotnej, stopień zróżnicowania histopatologicznego guza, zaawansowanie kliniczne oraz przeżycie 3-letnie), a także określenie częstości występowania poszczególnych wariantów genetycznych w wybranych miejscach polimorficznych w obrębie badanego genu w

populacji Polskiej. Do analizy wybrane zostały polimorfizmy: PD-1.1, PD-1.3 oraz PD-1.5. Na prowadzenie w/w badań uzyskano zgodę lokalnej komisji bioetycznej.

Do wykonania analizy zakwalifikowano grupę 204 pacjentów leczonych chirurgicznie z powodu gruczolakoraka jelita grubego i porównano do grupy kontrolnej składającej się z 276 niespokrewnionych osób zdrowych. Zwraca szczególną uwagę dużą liczebność analizowanych grup oraz długi czas obserwacji (minimum 3 lata), co świadczy o dobrze zaprojektowanym badaniu przez doktoranta. W rozdziale dotyczącym opisu pacjentów zaprezentowano szczegółowo wszystkie dane badanej grupy chorych oraz pełną charakterystykę zmian nowotworowych, co świadczy o drobiazgowym i z dużym poświęceniem zebranych materiale.

Metodologia została opisana szczegółowo i świadczy o głębokiej wiedzy autora, dotyczącej analizowanych zagadnień i prawidłowego zrozumienia i interpretacji uzyskanych wyników. Zwraca uwagę właściwy dobór metod badawczych dla wiarygodnej realizacji celów badania. Autor zastosował poprawne i rozbudowane analizy statystyczne, co potwierdza jego wiedzę i biegłość w posługiwaniu się narzędziami analizy wyników.

Rozdział „Wyniki” przynosi wiele ciekawych i istotnych klinicznie informacji. Został podzielony na logiczne podrozdziały co znacznie zwiększa przejrzystość oraz ułatwia czytelnikowi poruszanie się po rozległym zbiorze danych. Kolejność wyników jest jasna i dobrze przedstawiona oraz stanowi odpowiedź na założenia pracy. Warto podkreślić, iż Doktorant nie opisuje bezkrytycznie wszystkich otrzymanych wyników, skupia się jedynie na uwypukleniu znamiennej statystycznych danych. Wyniki szczególnie istotne zostały oznaczone w tabelach i rycinach, natomiast pozostała część rozległej analizy została przedstawiona w podrozdziale „Suplement” z którymi czytelnik w prosty sposób może się również zapoznać.

Uzyskane wyniki zostały obszernie omówione w „Dyskusji”. W rozdziale tym autor posługuje się językiem precyzyjnym, obiektywnie i obszernie porównuje własne wyniki z doniesieniami z innych ośrodków na podstawie szeroko dobranego piśmiennictwa. Krytycznie odnosi się do własnych wyników, jak również wnikliwie analizuje doniesienia innych autorów. Rozdział ten, podobnie jak wstęp, napisany jest rzetelnie i dociekliwie, dowodząc dużej wiedzy autora w zakresie podjętego tematu pracy doktorskiej. O oryginalności pracy świadczy fakt, iż w dostępnej światowej literaturze na temat związków polimorfizmów genu PDCD-1, brakuje odniesień do przebiegu klinicznego nowotworów jelita grubego a oceniano jedynie ryzyko zachorowania. Badanie zaprezentowane przez Doktoranta jest pierwszym, analizującym wpływ polimorfizmu PD-1.3 na ryzyko wystąpienia i przebieg raka jelita grubego. Jest to również pierwsza analiza dotycząca wariantów genetycznych PD-1.1 i PD-1.5 w populacji Europejskiej. Autor celnie zauważa, że występowanie czynnych genetycznie wariantów polimorficznych może znacząco wpłynąć na ryzyko zachorowania na nowotwory. Immunotypowanie może zostać jednym z kolejnych badań przesiewowych, które pozwoliłoby

wytypować potencjalnie zagrożoną grupę chorych na wystąpienie raka jelita grubego i zmodyfikować wskazania do częstości prowadzenia badań przesiewowych. Zwiększyłyby to szanse na wcześniejsze wykrycie guza, a co za tym idzie, uzyskanie lepszych wyników ostatecznego leczenia onkologicznego.

Przesłaną mi do recenzji pracę doktorską lek Michała Kazanowskiego oceniam bardzo wysoko jako nowoczesną, poświęconą istotnemu i aktualnemu zagadnieniu. Oceniając rozprawę nie mam zastrzeżeń merytorycznych odnośnie założeń, celu podjętych badań i zastosowanych metod badawczych. Uzyskane wyniki są nowe i interesujące. Wnoszą kolejne unikatowe informacje do wiedzy dotyczącej raka jelita grubego. Praca jest także nowym krokiem do wykorzystania badań do terapii celowanej. Autor nie ustrzegł się drobnych błędów interpunkcyjnych i ortograficznych, lecz nie umniejsza to wartości zaprezentowanej pracy. Przedstawiona rozprawa spełnia wszystkie wymagania stawiane doktorantom. Ma charakter poznawczy i duże implikacje kliniczne. Zauważalny i godny podkreślenia jest również wkład pracy i czasu, który potrzebny był dla uzyskania wyników i przygotowania ostatecznej wersji rozprawy.

W mojej opinii przedstawiona praca spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych określone w art.13, ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65 poz. 595, z późn. zmianami).

Zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego, Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z wnioskiem o dopuszczenie lek. Michała Kazanowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na istotne walory naukowe, wartość merytoryczną oraz ogromny wkład pracy w zebranie i opracowanie materiału, wnioskuję o jej wyróżnienie.

Koordynator
Oddziału Klinicznego Chirurgii Onkologicznej

prof. dr hab. med. Wojciech ZegarSKI