

Agnieszka Ziółkowska, dr hab., prof. UZ
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu
Collegium Medicum Uniwersytetu Zielonogórskiego
65-046 Zielona Góra, ul. Zyty 28
tel. 0048 68 328 3105
a.ziolkowska@cm.uz.zgora.pl

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ LEK. MIROSŁAWA FICA
pt. „EKSPRESJA METALOTIONEINY-3 W GUZACH PIERWOTNYCH I PRZERZUTACH DO WĘZŁÓW
CHŁONNYCH GRUCZOLAKORAKA JELITA GRUBEGO”
PROMOTOR PRACY: PROF. DR HAB. PIOTR DZIĘGIEL

Zielona Góra, dnia 1.12.2021 r.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska dotyczy bardzo ważnego klinicznie i społecznie tematu, jakim jest etiologia, przebieg i prognoza gruczolakoraka jelita grubego.

Praca prezentuje klasyczny układ edytorski dysertacji doktorskiej i obejmuje 67 stron maszynopisu. Rozpoczyna się wstępem, w którym Autor obszernie wyjaśnia teoretyczne i praktyczne aspekty epidemiologii, klasyfikacji, diagnostyki, dynamiki rozwoju oraz leczenia grupy jednostek chorobowych określanych wspólnie jako rak jelita grubego. Zawiera także wnikliwą i aktualną analizę epidemiologii raka jelita grubego, odnoszącą się do czynników genetycznych oraz środowiskowych. Wiele uwagi Autor poświęca profilaktyce raka jelita grubego. Rozdział ten zawiera także informacje dotyczące mechanizmów molekularnych prowadzących do rozwoju choroby, typów morfologicznych, stopni zaawansowania oraz leczenia raka jelita grubego.

Dzięki wnikliwemu i szerokiemu ujęciu tematu, wstęp jest bardzo cennym kompendium wiedzy na temat tych jednostek chorobowych. Wprowadza w zagadnienia analizowane następnie w kolejnych rozdziałach pracy, oraz uzasadnia poszukiwania kolejnych markerów rozwoju i leczenia w raku jelita grubego.

Bardzo nowatorskim pomysłem jest analiza ekspresji melanotioneiny-3 w komórkach guza pierwotnego oraz węzłach chłonnych w materiale pochodzącym od pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem jelita grubego.

Metalotioneiny są białkami niskocząsteczkowymi, występującymi w różnych izoformach. Mają masę 6-7 kDa i składają się z 61-68 aminokwasów. U człowieka kodowane są przez 17 genów, znajdujących się na ramieniu długim chromosomu 16. Regulacja ich ekspresji zależna jest od czynników endogennych: metali ciężkich, hormonów (glukokortykosteroidy, progesteron, glukagon, katecholaminy) oraz egzogennych, takich jak: promieniowanie jonizujące, hipotermia, stan zapalny, stres oksydacyjny itd. Metalotioneiny wykazują ekspresję zarówno w jądrze komórkowym jak i w cytoplazmie, ich obecność wykazano także w przestrzeni pozakomórkowej. Główną ich funkcją jest wpływ na homeostazę komórkową metali ciężkich, poprzez wiązanie ich jonów i tworzenie nieaktywnych kompleksów. Metalotioneina-3, badana przez Autora pracy, pierwotnie została wykryta jako białko hamujące wzrost aksonów i przeżycie hodowanych komórek nerwowych w warunkach hodowli. Stąd jej nazwa GIF - growth-inhibitory factor. Ekspresja metalotioneiny-3 została wykazana kolejno w tkance mózgowej, kłębuszkach nerkowych, gruczole krokowym, pęcherzykach nasiennych, najądrzu, gonadach męskich i żeńskich, macicy i jajowodach, żołądku, sercu, a także w kubkach smakowych. Kolejne badania wykazały ekspresję tego białka także w nowotworach: pęcherza moczowego, gruczołu piersiowego, płuca, gruczołu krokowego, przetyku, żołądka i skóry.

Stwierdzenie ww ekspresji, jak również korelacji pomiędzy poziomem ekspresji a chemioopornością skłoniły Autora pracy do zbadania obecności metalotioneina-3 w raku jelita grubego, zarówno w guzach pierwotnych, jak i węzłach chłonnych.

Autor przeprowadził badania na materiale pochodzącym od grupy 105 pacjentów ze zdiagnozowanym gruczolakorakiem jelita grubego leczonych w Dolnośląskim Centrum Onkologii we Wrocławiu w latach 2002-2003. Analizy ekspresji dokonano na poziomie mRNA z użyciem techniki RTPCR, oraz białka z użyciem techniki immunohistochemicznej. Badanie kontrolne wykonano z użyciem materiału pochodzącego z tkanki nie zmienionej chorobowo. Badania zostały przeprowadzone w sposób standardowy, według protokołu podanego w rozdziale nr 5.

Najciekawsze wyniki i wnioski płynące z pracy dotyczą ekspresji metalotioneiny-3 w badanym materiale na poziomie białka w cytoplazmie komórek badanych fragmentów tkanek. Autor wykazał, iż białko to wykazuje podwyższony poziom ekspresji w guzach pierwotnych oraz przerzutach do węzłów chłonnych, w porównaniu do materiału kontrolnego. Wykazał także, iż w stopniu D wg klasyfikacji Duke'a stopnia zaawansowania choroby, ekspresja na poziomie białka jest wyższa, w porównaniu ze stopniami A-C. Badania nie wykazały natomiast różnic w poziomie ekspresji białka w odniesieniu do stopnia złośliwości guza. Różnic w ekspresji nie wykazano także na poziomie mRNA. Autor wykazał także dodatnią korelację pomiędzy aktywnością proliferacyjną ogniska pierwotnego zdefiniowaną poziomem nasilenia ekspresji antygenu Ki-67 a nasileniem ekspresji MT-3 w zmianach przerzutowych.

W dyskusji Autor prowadzi krytyczną analizę uzyskanych przez siebie wyników odnosząc się do danych przytaczanych przez innych autorów. W ciekawy sposób komentuje rozbieżności wyników otrzymanych z zastosowaniem różnych modeli badawczych. Na końcu, opierając się na wynikach analiz formułuje trzy wnioski końcowe.

Rozprawa doktorska ma przejrzysty charakter, stanowi zwartą całość a przedstawiane wyniki prezentowane są w logicznej kolejności. Język publikacji i całej pracy jest zrozumiały, ryciny i tabele są adekwatne do treści. Literatura obejmuje 140 pozycji, z których blisko 40% została opublikowana w ostatnim dziesięcioleciu.

Praca wnosi duży merytoryczny i metodologiczny wkład w analizę etiologii, przebiegu i leczenia gruczolakoraka jelita grubego.

W pracy znalazłam jednak kilka uchybień, przedstawionych poniżej, które jednak nie umniejszają wartości pracy:

W wykazie skrótów, na stronach 5-7, proponuję dokonać jednolicenia wzoru zapisu wykazu skrótów.

W rozdziale „Wyniki” opisy pod wykresami nie zawierają informacji dotyczącej metody użytej do uzyskania wyniku. Uzupełnienie tej informacji ułatwiłoby lekturę i analizę wyników pracy.

Rozdział 8, „Wnioski”, proponuję uzupełnić o odniesienia do wszystkich celów pracy, zawartych w rozdziale nr 3, na stronach 36-37. Proponuję także skonkretyzować wniosek nr 2, umieszczony na stronie 56.

Dobłą praktyką byłoby także uzupełnienie pracy o jej streszczenie.

Podkreślam jednak, iż wskazane uchybienia nie umniejszają wartości pracy.

Reasumując stwierdzam, iż przedstawiona mi praca doktorska spełnia wymogi formalne określone w Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora (Dz.U. z 30 stycznia 2018 r., poz. 261) stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych. Z związku z powyższym przedkładam wniosek do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Mirosława Fica do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wnoszę także o jej wyróżnienie.

Agnieszka Ziętańska