



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w
POZNANIU

ZAKŁAD IMMUNOBIOCHEMII

CBM
ul. Rokietnicka 8
60-806 Poznań

tel. 61 854-76-52
e-mail: zibc@ump.edu.pl

Poznań, dnia 10 czerwca 2019 roku

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek med. Marleny Janiczek

Tytuł pracy: „*Dwa niezależne szlaki procesu zapalnego w raku gruczołu krokowego*”

Promotor: Prof. dr hab. med. Andrzej Marszałek

W odpowiedzi na prośbę Pani Prof. dr hab. med. Ewy Wender-Ożegowskiej, Dziekan Wydziału Lekarskiego I Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, zapoznałem się z manuskryptem rozprawy doktorskiej autorstwa lek. med. Marleny Janiczek, pt.: „*Dwa niezależne szlaki procesu zapalnego w raku gruczołu krokowego*”.

Rak gruczołu krokowego jest drugim co do częstości nowotworem złośliwym u mężczyzn. Rozwija się w obrębie gruczołów głównych stercza, najczęściej na obwodzie narządu. Rzadko nacieka cewkę moczową. Ze względu na grubą torebkę późno nacieka otoczenie, wcześniej daje przerzuty zwłaszcza do kości.

Powiększenie gruczołu krokowego obecne u ponad 50% u mężczyzn po 60 roku życia związane jest z rozrostem tkanki gruczołowej i przybytkiem elementów włóknistych i mięśniowych. Różnicowanie przerostu od nowotworu klinicznie może być trudne. Szczególnie dotyczy to umiejscowienia w płacie tylnym gdzie nowotwór może przebiegać w postaci ukrytej, nie przerastając torebki i stosunkowo długo nie dając przerzutów. W związku z tym poznanie nowych mechanizmów procesu nowotworzenia w gruczole krokowym, a także wzbogacanie panelu badań ułatwiających szybszą i bardziej specyficzną diagnostykę jest niezwykle ważnym elementem prognostycznym.

W oparciu o opublikowane dane można stwierdzić, że rodzina IL-17 może być zarówno przyczyną pobudzenia jak i hamowania wzrostu komórek nowotworowych. Wykazano, iż IL-17B, IL-17RC i IL-17E obecne są w nowotworowo zmienionym gruczole

prostaty. Niestety większość badań opisuje tylko pojedyncze etapy kaskady sygnałowej prowadzącej do powstania nowotworu w tym gruczole.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska obejmuje 99 ponumerowanych stron maszynopisu, podzielonych w sposób typowy dla rozpraw naukowych: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski. Część uzupełniającą stanowią: wykaz skrótów, bibliografia, spis tabel i rycin, streszczenie w języku polskim i angielskim. Praca zawiera pięć tabel oraz dwadzieścia cztery ryciny.

Doktorantka jako cel pracy wskazała ocenę dwóch niezależnych szlaków procesu zapalnego w raku gruczołu krokowego zapoczątkowanych przez IL17A i IL-17F. Poza tym podjęła próbę określenia różnic w nacieku zapalnym u chorych z rakiem gruczołu krokowego i z łagodnym rozrostem tego gruczołu. A także czy występują różnice w obecności nacieku zapalnego w materiale tkankowym pochodzącym od chorych z rakiem gruczołu krokowego w grupach z różnym stopniem złośliwości wg klasyfikacji Gleasona.

Materiał tkankowy wyselekcjonowano z grupy 116 chorych, którym wykonano całkowitą prostatektomię. U wszystkich chorych w badaniu histopatologicznym rozpoznano gruczolakoraka. Stopień złośliwości histologicznej ustalono na podstawie klasyfikacji Gleasona. Z dostępnego materiału tkankowego wybrano po 10 reprezentatywnych przypadków z poszczególnych stopni złośliwości histologicznej, w których wykonano badania immunohistochemiczne oznaczając ekspresję tkankową: IL-17A, IL-17F, IL-17RA, IL-RC, TRAF6, AKT1, C/EBP β i NF-kB.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego z dnia 24 stycznia 2018 roku.

Dobór grupy badanej i kontrolnej, a także zastosowanie metod badawczych i statystycznych jest odpowiedni.

Oceny poziomu ekspresji białek dokonano za pomocą półilościowej zmodyfikowanej skali wg Remmele-Stegner, uwzględniającej intensywność ekspresji oraz odsetek komórek immunopozytywnych. Wydaje mi się, że bardziej precyzyjnym narzędziem służącym do oceny poziomu ekspresji białek byłoby zastosowanie jednego z komercyjnych programów zaopatrzonych w zaawansowane narzędzia do analizy obrazu mikroskopowego.

W części poświęconej wynikom Autorka przeprowadziła, liczne i wnikliwe analizy statystyczne. Wykazała w nich, że szlak procesu zapalnego zakończony C/EPB β może częściej występować niż klasyczny szlak zakończony transkrypcyjnym czynnikiem jądrowym kB (NF-kB). Ponadto zaobserwowała wyższą ekspresję IL-17F w porównaniu do IL-17A i zmniejszoną ekspresję badanych czynników zapalnych w guzach o wyższym stopniu złośliwości histologicznej. W rozdziale tym Autorka przedstawiła wyniki badań w postaci

wykresów „ramka-wąsy”. Według mojej opinii można było w tym miejscu wzbogacić maszynopis o opis tabelaryczny.

Bardzo dobrze opracowana jest Dyskusja, obejmująca aż 21 stron maszynopisu, Doktorantka w sposób szczegółowy i poprawny omawia uzyskane wyniki w odniesieniu do dostępnych danych piśmienniczych. Dodatkowo rozdział ten wzbogacony jest o trzy schematy własnego autorstwa, które w przejrzysty sposób przedstawiają szlaki procesu zapalnego w raku gruczołu krokowego.

Na zakończenie dysertacji Doktorantka formułuje 3 wnioski wynikające z analizy uzyskanych danych. Wnioski odpowiadają w pełni założeniom pracy. Doktorantka podjęła ważny temat, a z pracy wynika jej praktyczny charakter. W tym miejscu na podkreślenie zasługuje wniosek trzeci, mówiący o występowaniu korelacji pomiędzy stopniem złośliwości histologicznej wg klasyfikacji Gleasona a poziomem ekspresji parametrów stanu zapalnego, co może sugerować, iż proces ten ma wpływ na powstawanie raka gruczołu krokowego w nowotworach o niższej złośliwości histologicznej. Warto w przyszłości poszerzyć grupę badaną o większą liczbę przypadków.


Bibliografia zawiera aż 206 pozycji piśmienniczych. Dobór ich uważam za poprawny.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska została precyzyjnie zaplanowana i wykonana przy użyciu odpowiednich narzędzi badawczych.

Dysertacja jest dobrze udokumentowana zdjęciami opisanych reakcji immunohistochemicznych i rzetelnie opracowana pod względem statystycznym.

Praca pod względem edytorskim i estetycznym jest bardzo dobrze przygotowana. Poza jednym wyjątkiem (potwierdzającym regułę- str. 23, wiersz 6) nie znalazłem żadnych błędów.

Podsumowując stwierdzam, że praca pt.: „Dwa niezależne szlaki procesu zapalnego w raku gruczołu krokowego” ma oryginalny, nowatorski charakter i świadczy o umiejętności prowadzenia badań naukowych oraz spełnia wymagania stawiane rozprawie na stopień doktora nauk medycznych. W związku z powyższym wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego I Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie lekarza medycyny Marlenę Janiczek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Zakładu Immunobiochemii

dr hab. Jakub Żurawski