

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lek. Agata Dutkowska

„Ocena znaczenia diagnostycznego wybranych zmian molekularnych genów FHIT i RAR β (region „hot spot mutation“) w niedrobnokomórkowym raku płuca”

Rak płuca należy do najważniejszych wyzwań współczesnej medycyny. Wynika to z faktu, że jest to najczęstszy nowotwór złośliwy u ludzi, a dodatkowo należy do raków o najgorszym rokowaniu. Z tego względu istnieje pilna potrzeba intensywnych prac badawczych z zakresu diagnostyki i leczenia tego nowotworu.

W swojej pracy doktorskiej lek. Agata Dutkowska podjęła się bardzo trudnego zadania przeanalizowania zaburzeń molekularnych mogących mieć znaczenie w powstawaniu i rokowaniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC). Badanie zostało przeprowadzone na materiale ludzkim pochodzącym od chorych ze zdiagnozowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których wykonywano operacje torakochirurgiczne usunięcia części płuca wraz z guzem nowotworowym. Pobrany materiał był następnie analizowany za pomocą badań z zakresu biologii molekularnej na najwyższym światowym poziomie. Na podkreślenie zasługuję pionierski w skali naszego kraju charakter badań oraz doskonały warsztat badawczy doktorantki.

Przedstawiona mi do oceny praca liczy 99 stron tekstu, zawiera 23 ryciny, 15 tabel oraz 185 pozycji piśmiennictwa. Układ pracy jest typowy.

Wstęp został napisany na 17 stronach. W kolejnych podrozdziałach wstępu doktorantka omawia etiopatogenezę raka płuc, udział czynników genetycznych, region 3p jako krytyczne miejsce kancerogenezy raka płuc oraz charakterystykę genów *FHIT* i *RAR β*

będących przedmiotem pracy doktorskiej. Wstęp jest napisany w sposób zwarty, bez zbędnych dygresji, prowadząc od informacji ogólnych do szczegółowych, które są związane bezpośrednio z przedmiotem badania. Słowo pisane jest doskonale uzupełniane przez pogładowe ryciny, przedstawiające w sposób graficzny najważniejsze informacje konieczne do wprowadzenia do pracy. Występujące w tekście wstępu nieliczne błędy literowe oraz nieścisłości (np. określenie makrofagów i innych komórek mianem mediatorów) w żadnym stopniu nie umniejszają faktu, że wstęp został napisany na bardzo wysokim poziomie.

Cele badania zostały sformułowane poprawnie jako jeden cel główny oraz pięć celów szczegółowych. Nie mam uwag dotyczących rozdziału „Materiał” za wyjątkiem drobnego błędu edytorskiego w tabeli 4, gdzie w trzech ostatnich rzędach w kolumnie trzeciej niepotrzebnie są w nawiasie podane symbole procentów. Rozdział „Metody” został napisany na 14 stronach i należy do najsilniejszych punktów pracy doktorskiej. Dobór metod badawczych oraz sposób ich przedstawienia jest w mojej opinii na najwyższym światowym poziomie. Rzadko kiedy informacje na temat technik badawczych są przedstawiane tak dokładnie i starannie. Stopień trudności zastosowanych technik badawczych jest bardzo wysoki, szczególnie jak na standardy polskich prac doktorskich. W mojej opinii złożoność zastosowanych metod badawczych sytuuje tę pracę doktorską na poziomie wielu prac habilitacyjnych. Wybór testów statystycznych został dokonany w sposób prawidłowy.

Wyniki pracy zostały przedstawione na 20 stronach, 14 rycinach oraz w 8 tabelach. Na uznanie zasługuje kilka tabel podsumowujących w sposób zbiorczy najważniejsze wyniki. Doktorantka wykazała występowanie znamienych różnic w ekspresji genów *RARβ* i *FHIT* pomiędzy różnymi podtypami NSCLC, znamienne wyżej ekspresji genu *FHIT* u kobiet w porównaniu do mężczyzn oraz znamienne podwyższonej immunoekspresji białka Fhit w grupie osób palących ≥ 40 paczkołata. Do innych ważnych wyników należy stwierdzenie

znamiennych różnic w poziomie metylacji genu *RARβ* w zależności od stadium zaawansowania guza wg klasyfikacji pTNM oraz w poziomie metylacji genu *FHIT* w zależności od stopnia zajęcia węzłów chłonnych. Natomiast nie stwierdzono znamiennych różnic w ekspresji genów *RARβ* i *FHIT* pomiędzy tkanką zmienioną nowotworowo a makroskopowo niezmienioną oraz korelacji pomiędzy metylacją promotorową a poziomem ekspresji wybranych genów supresorowych.

Rozdział „Dyskusja” liczy 11 stron, na których doktorantka w sposób krytyczny omawia wyniki swojej pracy odnosząc je do danych literaturowych. Na uznanie zasługują krytyczna analiza przyczyn, które mogły spowodować, że część wyników różni się od danych literaturowych. Sposób argumentacji doktorantki świadczy bezspornie o dużej dojrzałości badawczej oraz o dogłębnej znajomości omawianego obszaru badawczego. W kolejnym podrozdziale doktorantka przedstawia 6 wniosków, które wyciąga na podstawie otrzymanych wyników badania oraz krytycznego odniesienia ich do danych literaturowych. Streszczenie zawiera syntezę najważniejszych danych z pracy doktorskiej. Piśmiennictwo zostało dobrane bardzo poprawnie. Zawiera najważniejsze prace z omawianego obszaru badawczego, w tym wiele prac najnowszych z lat 2014-2015.

Podsumowując, uważam, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska lek. Agaty Dutkowskiej wnosi oryginalny i samodzielny wkład do badań nad rakiem płuca. Podjęcie tak istotnej tematyki, bardzo wysoki poziom merytoryczny pracy, jej szeroki zakres tematyczny, doskonała umiejętność posługiwania się warsztatem naukowym upoważniają mnie do stwierdzenia, że oceniana dysertacja spełnia warunki wymagane do ubiegania się o stopień doktora nauk medycznych. Na tej podstawie mam zaszczyt zwrócić się do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenie lek. Agaty Dutkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego i wyróżnienie jej pracy.

Z poważaniem

dr hab. n. med. Adam Barczyk

Kierownik Katedry i Kliniki Pneumonologii

Wydziału Lekarskiego w Katowicach

Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

19/10/2015

Adam Barczyk