

Dr hab. Adam Rzechonek

Wrocław 21.11.2019r

Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej

Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Recenzja pracy doktorskiej

Lek. med. Magdaleny Drzewieckiej-Jędrzejczyk o tytule:

„Ocena stężenia metaloproteinazy 2 i tkankowego inhibitora metaloproteinaz typu 2 w surowicy krwi chorych ze złośliwymi nowotworami płuca”

Duże rozpowszechnienie raka płuca sprawia, że jest nadal najczęstszym nowotworem u mężczyzn w Polsce (dane z 2016 roku). W mniej niż jednej czwartej przypadków może być leczony radykalnie operacyjnie. Przeżywalność 5 letnia nie przekracza 20% (19% u kobiet, 13 % u mężczyzn). Mimo dużych postępów leczenia molekularnego, dokonanych w ostatnim dziesięcioleciu, skuteczne leczenie zachowawcze umożliwia zahamowanie postępu choroby u mniej niż 50% chorych. Stan ten zmusza do kontynuacji badań mających na celu poprawę wykrywalności i poszukiwania nowych sposobów leczenia biologicznego. Obecnie największe realne nadzieje poprawy wyników leczenia raka płuca niesie biologia molekularna. Każda próba poznania mechanizmów choroby jest ważna. Praca doktorska lek. med. Drzewieckiej Jędrzejczyk poruszająca tematykę odmienności metabolicznej raka płuca wpisuje się w szeroki front badań, których zadaniem jest wykrycie nowych celów terapeutycznych i potencjalnych markerów nowotworowych.

W obszernym rozdziale wprowadzenie Autorka szczegółowo omówiła problematykę epidemiologii, diagnostyki, aktualnego stopniowania i najnowszych schematów leczenia raka płuca. Określenie postaci płaskonabłonkowej raka płuca, jako najczęstszej, znajduje odniesienie do zebranego materiału, a nie ogólnych danych epidemiologicznych, w których dominującą w ostatnich dziesięcioleciach stała się postać gruczolowa.

Następnie w jasnej formie przedstawiła rolę metaloproteina i ich tkankowych inhibitorów w oddziaływaniu na elementy macierzy zewnątrzkomórkowej: kolagen, glikoproteiny, glikozoaminoglikany i proteoglikany, a w odniesieniu do błony podstawnej - oddziaływanie na

włókna kolagenowe typu IV fibronektynę lamininę i siarczan heparanu i etakryny. Częsteczki te warunkują utrzymanie połączeń międzykomórkowych. Naruszenie tych wiązań powoduje odrywanie się komórek nowotworowych od guza, a następnie ich migrację, tworzenie przerzutów i w konsekwencji - progresję procesu nowotworowego. Badaczka szczegółowo przedstawiła rolę poszczególnych metaloproteinaz na odnośne elementy macierzy komórkowej ze szczególnym uwzględnieniem metaloproteinazy 2. Ta ostatnia charakteryzuje się szerokim spektrum oddziaływania na błony podstawne nowotworu i naczyń krwionośnych warunkując nie tylko procesy migracji komórek nowotworowych, komórek nabłonków naczyń, czy leukocytów. Autorka omówiła regulację aktywności MMP 2 (metaloproteinazy 2 macierzy pozakomórkowej) zarówno w warunkach fizjologicznych jak i nowotworzenia; fazach wzrostu, angiogenezy nowotworowej, przerzutowania, zjawisku zahamowania apoptozy i reakcji immunologicznej limfocytów gospodarza. W odniesieniu do komórek nowotworu płuc Autorka wyznaczyła konkretne i realne do osiągnięcia cele badawcze. Należą do nich: określenie stopnia ekspresji MMP2 i jej tkankowego inhibitora TIMP2 w poszczególnych postaciach raka płuca, wyznaczenie związku stężenia badanych białek ze stopniem zaawansowania nowotworu jak również resekcją guza. Zależności te miałyby również znaczenie prognostyczne.

Do badania Autorka włączyła reprezentatywną grupę 81 chorych z nowotworem płuca oraz 39 osobową grupę chorych z niezapalną kamicą żółciową. Tę ostatnią grupę chorych nienowotworowych wyznaczono, jako kontrolną. Stężenia w surowicy krwi badanych białek przeprowadzono podług powszechnie przyjętych, standaryzowanych metod kolorymetrycznych. Uzyskane wyniki analizowano według przyjętych uznanych metod obliczeń statystycznych - testów nieparametrycznych (Wilcoxon, Manna-Whitneya) – wyczerpujących dla przeprowadzonych analiz. Dzięki temu możliwe stało się porównanie uzyskanych wyników z rezultatami innych autorów.

Wyniki badań okazały się bardzo interesujące. Wykazały one jednakowe podwyższenie MMP oraz TIMP (tkankowe inhibitory metaloproteinaz) w najczęstszych nowotworach płuc, to znaczy zarówno postaci gruczolowej jak i płaskonabłonkowej. Następnie wykazała ewidentny wzrost stężeń badanych substancji w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu, zwłaszcza w stopniu IIB i, jeszcze operacyjnym, stopniu IIIA w stosunku do początkowych faz rozwoju stopni - A i IB. Podobnie przydatnym w praktyce spostrzeżeniem okazał się istotny spadek stężeń badanych czynników u chorych po usunięciu nowotworu. Uzyskane wyniki powinny znaleźć zastosowanie w obserwacji pooperacyjnej i monitorowaniu nawrotów procesu nowotworowego.

Praca doktorskiej Magdaleny Drzewieckiej- Jędrzejczyk, poza jednym wymienionym przy wstępie drobnym uchybieniem, wykazuje wiele niewątpliwych zalet:

1. Badanie metaloproteiny 2 i jej inhibitora okazało się badaniem trafionym – celowym, stanowi istotny wkład w badania metabolizmu komórki raka płuca.
2. Przejrzysty układ pracy z logicznym zestawieniem spisu treści, 7 rozdziałów, 41 tabel, 16 wykresów, 4 rysunków i fotografii sprawia, że czyta się ją lekko.
3. Problem przedstawiony przez Autorkę został przedstawiony szeroko i gruntownie, a logiczny wywód sprawia, że jest on spójny.
4. Piśmiennictwo zebrane przez Autorkę jest dobrane starannie i adekwatnie do poruszanej problematyki.
5. Praca stanowi udział w poszukiwaniach zmian metabolizmu komórki nowotworowej raka płuca, co w dalszych badaniach może przyczynić się do wyznaczenia kolejnego celu terapeutycznego.

Podsumowując, doktorantka wykonała ogromną pracę, miejscami przekraczającą ramy wymogów rozprawy doktorskiej przyjmując charakter dysertacji habilitacyjnej. Sprostowała ona postawionemu celowi przedstawiając czytelną napisaną rzetelną rozprawę, która jest dokumentem świadczącym o bardzo dobrym przygotowaniu teoretycznym i warsztatowym i o umiejętności właściwej interpretacji wyników badań.

Podjęcie tematyki metaloproteiny i ich tkankowego i inhibitora w raku płuca stanowi o umiejętności postawienia pytań poznawczych, jaki i niewątpliwiej intuicji badacza. Rzetelne przygotowanie i opracowanie materiału z zebraniem danych, umożliwiło Autorce uzyskanie wiarygodnych wyników i postawienie ciekawych wniosków.

Praca Doktorantki ze względu na istotność problematyki ze zwięzłym i czytelnym jej omówieniem zasługuje na szczególną uwagę. Wyniki pracy warte są polecenia osobom i zespołom zajmujących się zagadnieniem raka płuca zwłaszcza w zakresie biologii molekularnej. W mojej subiektywnej ocenie praca ze względów omówionych powyżej jest godna wyróżnienia, o czym jestem w pełni przekonany. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym. Wnioskuje o dopuszczenie lek. med. Magdaleny Drzewieckiej-Jędrzejczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. Adam Rzechonek

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA CHIRURGII
KŁATKI PIERSIOWEJ
p.o. kierownika
dr hab. n. med. Adam Rzechonek