



Prof. dr hab. Edyta Reszka  
Zakład Badań Translacyjnych  
Instytut Medycyny Pracy im. prof. dra med. J. Nofera w Łodzi

## OCENA

### **rozprawy doktorskiej lekarza Piotra Kutwina pt. „Ocena przydatności miRNA jako biomarkera raka pęcherza moczowego”**

**wykonanej pod kierunkiem promotora dr hab. n. med. Zbigniewa Jabłonowskiego,  
prof. UM oraz promotora pomocniczego dr hab. n. med. Edyty Borkowskiej, w I Klinice  
Urologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.**

Przedkładając ocenę rozprawy, równocześnie pragnę stwierdzić co następuje:

1. rozprawa doktorska Pana Piotra Kutwina pt. „Ocena przydatności miRNA jako biomarkera raka pęcherza moczowego” stanowi oryginalne rozwiązanie przez Doktoranta problemu naukowego;
2. w przedstawionej do oceny rozprawie, Doktorant wykazał ogólną wiedzę teoretyczną z zakresu urologii oraz biologii molekularnej;
3. lektura przedłożonej pracy w postaci zbioru trzech opublikowanych w recenzowanych i punktowanych czasopismach anglojęzycznych, potwierdza umiejętności Doktoranta do prowadzenia pracy naukowej.

Przygotowana przez Doktoranta rozprawa doktorska w pełni odpowiada kryteriom wynikającym z ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym. W uzasadnieniu tych ocen przedstawiam następujące uwagi i spostrzeżenia merytoryczne dotyczące recenzowanej rozprawy doktorskiej.

W ostatnim dziesięcioleciu zaobserwowano wzrost zachorowań na raka pęcherza moczowego o około 50%; a obecnie, według Krajowego Rejestru Nowotworów liczba nowych zachorowań na tę chorobę w Polsce wynosi ponad 6000 rocznie. Na tle państw Unii Europejskiej Polska wykazuje niższą średnią liczbę zachorowań notowaną łącznie wśród kobiet i mężczyzn, jednakże śmiertelność wciąż utrzymuje się na jednym z najwyższych poziomów. Skuteczność leczenia pacjentów z inwazyjnym, naciekającym rakiem pęcherza moczowego często jest ograniczona; natomiast pacjenci z częściej obserwowanym typem nieinwazyjnym, nienaciekającym, wymagają nadzoru i długotrwałego monitorowania nawrotów i progresji choroby za pomocą regularnych cystoskopii.

Skuteczne leczenie raka pęcherza moczowego ma swoje istotne konsekwencje społeczne i ekonomiczne oraz stanowi wyzwanie dla efektywności systemu ochrony zdrowia. Niezwykle istotne jest zdiagnozowanie choroby w możliwie wczesnym stadium oraz zastosowanie skutecznej terapii. Stąd identyfikacja kluczowych czynników determinujących skuteczność

Ośrodek Współpracujący z WHO





diagnozowania i leczenia raka pęcherza moczowego jest nadal istotnym priorytetem badań naukowych w skali kraju i świata, co potwierdza ważkość podjętego przez lekarza Piotra Kutwina tematu badawczego.

Dokonując oceny przedstawionej rozprawy doktorskiej, należy przede wszystkim wskazać na aktualność tematu wpisujący się w światowy trend prowadzonych badań. Rozwój nowych technologii wraz z dynamicznym rozwojem badań molekularnych wychodzą naprzeciw wyzwaniom dotyczącym skuteczniejszego leczenia raka pęcherza moczowego. Badania genetyczne, obok wywiadu, badania fizykalnego, diagnostyki obrazowej, cystoskopii, biopsji czy badań laboratoryjnych składu komórkowego osadu moczu, badań markerów nowotworowych, mogą stanowić bardzo ważne narzędzie diagnostyczne w nowoczesnej medycynie. Doktorant zaproponował zastosowanie potencjału mikroRNA (miRNA) pod kątem użyteczności w praktyce diagnostyczno-klinicznej, jako biomarker przede wszystkim o znaczeniu diagnostycznym, prognostycznym oraz predykcyjnym. Obecność miRNA w płynach ustrojowych pozwala bowiem na wykorzystaniem miRNA jako nieinwazyjnego biomarkera do wczesnego wykrywania raka.

*Stąd, cyt. „celem dysertacji stała się ocena ekspresji wybranych miRNA w tkance nowotworowej, krwi oraz moczu chorych na raka pęcherza moczowego i ocena ich pod kątem przydatności jako potencjalnego biomarkera nowotworowego. Do tej pory żaden z markerów raka pęcherza moczowego nie zdołał zastąpić inwazyjnej cystoskopii i cytologii moczu w pełnieniu funkcji diagnostycznej przy podejrzeniu guza pęcherza moczowego i kontrolnej po zastosowanym leczeniu zabiegowym.*

*Analiza otrzymanych wyników pozwoli na rozwój nieinwazyjnych metod diagnostycznych raka pęcherza moczowego i dobór optymalnego zestawu microRNA, który to zadanie ma osiągnąć.”*

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych to zbiór trzech prac, jednej przeglądowej i dwóch oryginalnych. Opracowanie jest opatrzone jest „Wstępem”, „Celami pracy”, „Podsumowaniem” oraz „Wnioskami” w języku polskim. Piśmiennictwo jest dobrze dobrane, aktualne. We „Wstępie” Doktorant przedstawia dane epidemiologiczne raka pęcherza moczowego wraz z opisem kwestii klinicznych, a następnie prezentuje informacje nt. potencjalnej diagnostycznej roli regulacyjnego miRNA jako nowych markerów molekularnych związanych z patogenezą, przebiegiem i rokowaniem raka pęcherza moczowego. Wyniki zostały zaprezentowane jako podsumowanie rezultatów opublikowanych w poszczególnych pracach

W pierwszym zaprezentowanym w dysertacji artykule, Doktorant dokonał meta-analizy publikacji oceniających przydatność miRNA ocenianych w moczu w wykrywaniu nowotworów pęcherza moczowego, oceniając m.in. ich czułość i swoistość. Co interesujące, Pan Piotr Kutwin wykazał, że testy oceniające kilka miRNA posiadały większą czułość i swoistość niż większość opracowanych dotąd markerów nowotworowych raka pęcherza moczowego. Wykonana meta-analiza badań oceniających czułość i swoistość miRNA w moczu chorych na raka pęcherza moczowego wskazuje, że wartość diagnostyczna testów rośnie, gdy ocenia się w nich jednocześnie kilka miRNA, w porównaniu z oceną pojedynczego markera miRNA.

Ośrodek Współpracujący z WHO





Następne badania, których wyniki przedstawiono w postaci dwóch oryginalnych publikacji dotyczyły profilowania ekspresji sześciu miRNA (19a, 99a, 106b-3p, 130b-3, 145-3p, 199a-5p, których wybór został w pełni wyjaśniony) w różnych typach tkanki pobranej od pacjentów z rozpoznaniem raka pęcherza moczowego. Doktorant wykazał, że zmiany ekspresji względnej miRNA widoczne są zarówno w komórkach pochodzących z tkanki raka pęcherza moczowego (miRNA-19a), jak i moczu (miRNA-106b-3p, miRNA-145-3, miRNA-199a-5p) oraz surowicy krwi chorych (miRNA-106b-3p).

Z obowiązku usystematyzowania wiedzy, chciałabym zapytać Doktoranta, czy na podstawie zgłębnego przez niego piśmiennictwa oraz wyników własnych, mógłby odpowiedzieć na pytanie, czy zastosowanie kliniczne miRNA w diagnostyce raka pęcherza moczowego wiąże się z klasyfikacją histopatologiczną nowotworu? Drugie pytanie dotyczy zastosowania łatwo dostępnego i nieinwazyjnie pozyskiwanego materiału biologicznego od pacjentów. Czy stężenie miRNA, mierzone w moczu oraz surowicy krwi, w pełni odzwierciedla poziom ekspresji w tkance pęcherza moczowego?

Przedstawiona rozprawa doktorska Pana Piotra Kutwina wskazuje, że Doktorant był dobrze merytorycznie przygotowany do podjęcia badań naukowych dotyczących trudnego problemu badań molekularnych w raku pęcherza moczowego. W sposób staranny i konsekwentny przeprowadził badania, które poddane krytycznej ocenie recenzentów zyskały uznanie recenzentów i zostały opublikowane w trzech czasopismach o szerokim zasięgu.

Wobec powyższego moim obowiązkiem jest potwierdzenie, że przedłożona do oceny rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, potwierdza adekwatny poziom wiedzy Doktoranta w zakresie dyscypliny nauki medycznej i innych ujętych w niniejszej rozprawie, a także w sposób niebudzący żadnych wątpliwości potwierdza zdolność Doktoranta do samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, tj. spełnia warunki określone w ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami).

Podsumowując praca spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Przedkładam zatem Radzie Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lekarza Piotra Kutwina do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Łódź, 7 czerwca 2021r.

Ośrodek Współpracujący z WHO

