

dr hab. med. Rafał Zieliński prof UJK
Katedra Pediatrii, Chirurgii Dziecięcej i Otorynolaryngologii
Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

Recenzja

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lek. Katarzyny Anny Kolary-Siekierskiej

pt. *”Ocena ekspresji wybranych genów u pacjentów z guzami ślinianek”*

Nowotwory gruczołów ślinowych tworzą bardzo zróżnicowaną grupę guzów. Nowotwory łagodne stanowią przeważającą większość guzów gruczołów ślinowych. Do najczęściej występujących łagodnych nowotworów ślinianek zaliczamy gruczolaki: gruczolaka wielopostaciowego (guz mieszany) oraz gruczolaka jednopostaciowego (guz Warthina).

Guzy te występują w większości przypadków w obrębie dużych, parzystych gruczołów ślinowych, to jest ślinianki przyusznej, ślinianki podżuchwowej i ślinianki podjęzykowej.

Najczęściej lokalizują się w śliniance przyusznej (około 80%), w około 10-15% w śliniance podżuchwowej i w około 5-10% w śliniance podjęzykowej.

Guzy nowotworowe lokalizują się także w licznych małych gruczołach ślinowych. Zauważalna jest tendencja do proporcjonalnie częstszego występowania złośliwych nowotworów w obrębie ślinianki podjęzykowej i małych gruczołów ślinowych.

Stanowią one około 25-30% wszystkich guzów gruczołów ślinowych.

W Polsce nowotwory gruczołów ślinowych opisuje się u około 2 na 100 000 mieszkańców. Najczęściej rozpoznaje się je pomiędzy 4ą i 7ą dekadą życia. Największa zapadalność występuje w 5ej i 6ej dekadzie.

Opisuje się także predylekcję do występowania zmian łagodnych częściej u kobiet, natomiast złośliwych u mężczyzn. Guzy ślinianek występują także, choć znacznie rzadziej niż wieku dorosłym, w wieku rozwojowym. Większość z nich, to guzy łagodne, w tym guzy naczyniowe.

Na podstawie Polskiego Rejestru Nowotworów Niezłośliwych Dużych Gruczołów Ślinowych obserwuje się ciągły wzrost zachorowalności na nowotwory gruczołów ślinowych.

Znaczne różnice patologiczne i kliniczne występują nie tylko między złośliwymi i łagodnymi guzami nowotworowymi ślinianek. Opisywane są one także pomiędzy poszczególnymi guzami niezłośliwymi. Gruczolak wielopostaciowy charakteryzuje się obecnością komórek przewodów ślinowych, komórek nabłonkowych i mięśniowonabłonkowych oraz macierzy mezenchymalnej. Typowa jest także obecność torebki łącznotkankowej. Często stwierdza się guzki satelitarne i brak ciągłości torebki guza. Guzki satelitarne, przy niecałkowitym usunięciu zmiany, mogą być źródłem wznowy nowotworu. Tych cech tych nie obserwuje się w drugim co do częstości gruczolaku jednopostaciowym.

Czynnikami predysponującymi do rozwoju nowotworów gruczołów ślinowych są różne czynniki środowiskowe, w tym czynniki zawodowe, takie jak działanie azbestu czy niklu, promieniowanie jonizujące, promieniowanie ultrafioletowe, zaburzenia czynności gruczołów dokrewnych, zaburzenia metaboliczne, infekcje wirusowe, używki, w tym w szczególności palenie tytoniu oraz czynniki genetyczne.

Rozpoznawanie i leczenie guzów ślinianki przyusznej stanowią poważny problem kliniczny, a kliniczna i obrazowa ocena guza oraz jego rozpoznanie przedoperacyjne mają decydujące znaczenie dla wyboru sposobu postępowania terapeutycznego.

Główną metodą leczenia nowotworów gruczołów ślinowych jest zabieg operacyjny.

Trudności diagnostyczne i terapeutyczne w przypadkach guzów nowotworowych ślinianek zmuszają badaczy do poszukiwania przyczyn rozwoju guza, których stwierdzenie może mieć znaczenie praktyczne w opracowaniu nowych metod terapeutycznych. Rozwój technik biologii molekularnej pozwala na poszukiwanie zmian zachodzących w komórkach nowotworowych, które mogą być bezpośrednią przyczyną nowotworzenia.

Do genów, których ekspresja może mieć znaczenie w rozwoju niezłośliwych nowotworów ślinianek należą między innymi kinazy aktywowane mitogenami (MAPK) oraz białko widelcogłowe FOXO3.

MAPK regulują między innymi transkrypcję genów, syntezę białek, podziały komórkowe, różnicowanie komórek a także apoptozę. Białka FOXO regulują wiele procesów metabolicznych. Wpływają na naprawę uszkodzeń DNA, odporność

komórek na stres oksydacyjny oraz metabolizm glukozy. Białka FOXO regulują także transkrypcję genów kodujących białka promujące apoptozę i zatrzymanie cyklu komórkowego. Wielu badaczy widzi w białku FOXO3 potencjał terapeutyczny.

Z wymienionych powyżej powodów podjęcie przez Doktorantkę tematu pracy poświęconej ocenie analizy czynników rozwoju nowotworów gruczołów ślinowych oraz analizie ekspresji niektórych genów oraz ich wpływu na cechy kliniczne nowotworu u chorych z guzami niezłośliwymi ślinianek jest bardzo cenne.

Doktorantka jako cele badań postawiła sobie analizę czynników ryzyka rozwoju nowotworów głowy i szyi u pacjentów z nowotworami gruczołów ślinowych, analizę ekspresji genów FOXO3 i MAPK1 oraz wpływ badanych genów na rozwój guzów Warthina i gruczołaków wielopostaciowych oraz odpowiedź na pytanie czy wybrane geny mają wpływ na cechy kliniczne guzów ślinianek.

Podstawę rozprawy doktorskiej stanowią 2 publikacje, których rozprawa jest podsumowaniem:

1. Kolary-Siekierska, K.; Jałocha-Kaczka, A.; Niewiadomski, P.; Miłośki, J. Warthin tumors – risk factors, diagnostics, treatment. *Nowotwory J. Oncol.* 2024, 74, 1. (punktacja MEiN: 100)
2. Kolary-Siekierska, K.; Niewiadomski, P.; Namieciński, W.; Miłośki, J. Expression of FOXO3 and MAPK1 Genes in Patients with Benign Salivary Gland Tumors. *J. Clin. Med.* (punktacja MEiN: 140, IF: 3,9)

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska zawiera 39 strony tekstu podsumowania, uzupełnione o pełne kopie dwóch artykułów, na których oparta jest dysertacja, oświadczenia współautorów prac, spis publikacji, których doktorantka jest współautorką (suma punktów MEiN: 435, IF: 3,65) oraz uchwały Komisji Bioetycznej. Praca bez załączonych artykułów zawiera 3 ryciny.

Praca zawiera także 81 pozycji piśmienniczych.

Dysertacja składa się z 10 rozdziałów.

W pierwszym rozdziale Doktorantka zamieściła streszczenie pracy w języku polskim i angielskim.

Drugi rozdział zawiera wykaz stosowanych w opracowaniu skrótów.

Trzeci rozdział, nazwany przez doktorantkę „Wstęp” zawiera dokładne cytowania prac na których oparta jest dysertacja. W następnych podrozdziałach przedstawia

ogólne informacje dotyczące patomorfologii, diagnostyki i leczenia gruczolaka wielopostaciowego i gruczolakotorbielaka brodawczakowatego limfatycznego gruczołów ślinowych. W drugim i trzecim podrozdziale Doktorantka przedstawia charakterystykę i rolę białka MPAK1 oraz FOXO3, wskazując na praktyczne wykorzystanie ekspresji genu MAPK1 i FOXO3.

Czwarty rozdział zawiera tezę i cele pracy. W następnym, piątym rozdziale Doktorantka szczegółowo opisuje materiał i metody wykorzystane przy tworzeniu prac składających się na dysertację.

Następny rozdział zawiera wyniki badań i dyskusję. W następnych rozdziałach znajdują się: opis finansowania prac, załączniki zawierające między innymi pełne teksty wspomnianych artykułów, spis rycin oraz piśmiennictwo.

Oceniana praca oparta o wyniki dwóch opublikowanych artykułów należy niewątpliwie do ciekawych jeśli chodzi o opracowania omawiające zagadnienia ekspresji genów mogących mieć znaczenie w rozwoju niezłośliwych nowotworów gruczołów ślinowych.

O wartości pracy stanowią dwa artykuły, które stanowią podstawę pracy doktorskiej lek. Katarzyny Anny Kolary-Siekierskiej. Zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach, w tym jednym o współczynniku cytowani impact factor 3,9. Doktorantka jest ich pierwszym autorem.

Dodatkowo o dojrzałości naukowej Doktorantki świadczy jej współautorstwo łącznie 12 opublikowanych prac, w których w pięciu przypadkach jest pierwszym autorem.

Z obowiązku recenzenta jestem jednak zmuszony do zgłoszenie kilku uwag do tytułu i tekstu pracy doktorskiej. Wydaje się, że tematem pracy doktorantki jest ocena czynników ryzyka, diagnostyki oraz leczenia guzów niezłośliwych. Moim zdaniem powinno być to uściślone w tytule dysertacji, który powinien brzmieć zamiast "Ocena ekspresji wybranych genów u pacjentów z guzami ślinianek": "*Ocena ekspresji wybranych genów u pacjentów z niezłośliwymi guzami ślinianek*".

Dodatkowo dla zachowania zgodności z kolejnością artykułów w dysertacji w załącznikach najpierw powinien być zamieszczony artykuł: „Warthin tumors – risk factors, diagnostics, treatment”, a następnie: „Expression of FOXO3 and MAPK1 Genes in Patients with Benign Salivary Gland Tumors”.

Uwagi te nie umniejszają jednak ogólnej oceny pracy i dwóch artykułów, które stanowią podstawę dysertacji.

Z uwagi na to, iż przedstawiona mi do oceny praca lek. **Katarzyny Anny Kolary-Siekierskiej** pt. *” Ocena ekspresji wybranych genów u pacjentów z guzami ślinianek”* zgodnie z art. 13 ustawy z dn, 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki spełnia stawiane rozprawom doktorskim wymagania, zwracam się do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z prośbą o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kielce, 18 sierpnia 2024 r.

dr hab. n. med. Rafał Zieliński, prof. UJK