

Konkluzja recenzji
pozytywna, zgodna z wytycznymi

Z-ca Przewodniczącej
Rady Dyscypliny Nauki Medyczne

prof. dr hab. Tomasz Grzybowski



Uniwersytet Rzeszowski
Kolegium Nauk Medycznych
Instytut Nauk Medycznych

Rzeszów dn. 29.08.2024r

Kierownik Zakładu Patomorfologii
Instytut Nauk Medycznych
Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Rzeszowski
dr hab. n. med. Ewa Kaznowska, prof. UR.

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. Damiana Jaworskiego

pt.: „*Wpływ zaburzeń ekspresji wybranych białek mechanizmów naprawy DNA
na progresję raka gruczołu krokowego*”

W związku z uchwałą Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy z dnia 12.06.2024r mam zaszczyt przedstawić poniższą opinię.

Rozprawa doktorska liczy 96 stron i obejmuje wykaz stosowanych skrótów oraz 11 rozdziałów zawierających notę informacyjną i wykaz publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, wprowadzenie, następnie cel pracy, publikacje będące przedmiotem rozprawy doktorskiej uporządkowane zgodnie z datami ich wydania, podsumowanie, wnioski, bibliografię, oświadczenia autorów cyklu publikacji, zgodę Komisji Bioetycznej oraz streszczenia w języku polskim i angielskim.

W ciekawie i szczegółowo opracowanym rozdziale *Wprowadzenie* przedstawiono zagadnienia związane z etiopatogenezą raka gruczołu krokowego z uwzględnieniem najnowszej wiedzy naukowej i praktycznej. Lek. Jaworski podaje, że rak gruczołu krokowego jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn stanowiąc 20,6% wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce pod względem zachorowalności. Odsetek zgonów z powodu raka gruczołu krokowego w ciągu roku w Polsce wynosi 10.3 co daje trzecie miejsce wśród nowotworów złośliwych. Dane statystyczne ujawniają, że w przypadku 10-20% chorych z rakiem gruczołu krokowego średnia przeżycia wynosi 14%, co skłania badaczy do poszukiwania nowych i skuteczniejszych metod wczesnego wykrywania i leczenia tego nowotworu. Przyczyna powstawania raka prostaty nie jest dokładnie poznana. Przyjmuje się, że transformacji w kierunku nowotworu złośliwego mogą ulegać zarówno komórki zróżnicowane jak i macierzyste lub progenitorowe. Jak dowodzą liczne badania, w warunkach przewlekłego stresu oksydacyjnego DNA ulega uszkodzeniu pod wpływem wolnych rodników, a zdolność jego naprawy, jak również izolowania oraz usuwania komórek z nieprawidłowym DNA są kluczowe dla zapobiegania powstawaniu nowotworu złośliwego. W dalszej części rozdziału Doktorant koncentruje się na aspektach molekularnych powstawania raka prostaty podkreślając znaczenie mechanizmów naprawy DNA błędnie sparowanych zasad azotowych określanych z j. ang. jako MMR *mismatch repair* i naprawy podwójnego dwuniciowego pęknięcia nici DNA tzw. DSBR z j. ang. *double-strand break repair*. Autor w kolejnych

podrozdziałach opisuje rodzaje uszkodzeń DNA i okoliczności ich powstawania, warunki utrzymania stabilności genetycznej zapewniające prawidłowe funkcjonowanie komórek ze szczegółowym przedstawieniem mechanizmów naprawy DNA, w tym naprawy błędnie sparowanych zasad azotowych (MMR) i naprawy podwójnych pęknięć nici DNA (DSB) oraz wpływu zaburzeń mechanizmów naprawy DNA na raka gruczołu krokowego. Opisy uzupełnione są prezentacją graficzną w formie schematów.

W kolejnym rozdziale Autor formułuje cele badawcze pracy doktorskiej:

1. Porównanie ekspresji białek (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, MDC1 i TP53BP1) szlaków MMR i DSBR w tkance raka gruczołu krokowego bez przerzutów (pN0), w tkance raka gruczołu krokowego z przerzutami do węzłów chłonnych (pN+) oraz w tkance węzła chłonnego z przerzutem nowotworowym
2. Analiza korelacji między poziomem ekspresji białek MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, MDC1 i TP53BP1, a stopniem zróżnicowania nowotworu ocenianym na podstawie skali Gleasona (z ang. Gleason Score, GS) oraz architekturą Gleasona (z ang. Gleason Pattern, GP) w raku gruczołu krokowego.
3. Określenie wpływu zaburzeń białek szlaków MMR i DSBR na skuteczność terapii inhibitorami PARP oraz inhibitorami punktów kontrolnych cyklu komórkowego w raku gruczołu krokowego.

Dysertacja naukowa stanowi monotematycznych cykl 3 publikacji o sumarycznym współczynniku oddziaływania Impact Factor wynoszącym 13,398 oraz wartości punktowej wg Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego 340. W dwóch z nich Doktorant jest pierwszym autorem, w jednej jest drugim autorem.

W pierwszej z zaprezentowanych publikacji dokonano oceny ekspresji białek naprawy DNA MMR i DSBR w tkankowym materiale operacyjnym

pochodzącym od 52 pacjentów wybranych z katalogu 263 chorych po radykalnej prostatektomii z powodu raka prostaty leczonych w latach 2015 do 2017 r. Spośród nich wyodrębniono grupę chorych z przerzutami raka do regionalnych węzłów chłonnych i grupę chorych bez przerzutów raka do węzłów chłonnych. Ekspresja białek naprawy DNA, w tym MDC1, TP53BP1, MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2 oceniana była z wykorzystaniem metod immunohistochemicznych. Badania wykazały, że ekspresja białka TP53BP1 i MLH1 jest znamienne statystycznie niższa w utkaniu raków prostaty z przerzutami do węzłów chłonnych w porównaniu do guzów bez stwierdzonych zmian przerzutowych. Dodatkowo stwierdzono, że w przypadku białka TP53BP1 ekspresja uległa obniżeniu w przerzucie do węzła chłonnego w porównaniu z guzem pierwotnym.

W drugiej z publikacji włączonych do cyklu Doktorant dokonał analizy korelacji ekspresji białek naprawy DNA MDC1, TP53BP1, MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2 ze stopniem histologicznej złośliwości mierzonym skalą Gleasona GS i GP. W tym celu dokonał on przeglądu 500 przypadków pacjentów leczonych radykalnie z powodu raka prostaty i wybrał na potrzebę badania grupę łącznie 52 chorych, z których u połowy w badaniu materiału operacyjnego stwierdzono przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych, a u pozostałych status węzłów chłonnych określono jako N0 w klasyfikacji pTNM. Ekspresję białek naprawy DNA, podobnie jak w przypadku badania opisanego w pierwszej publikacji, oceniono metodą immunohistochemiczną. Przeprowadzona analiza statystyczna ujawniła istotną korelację pomiędzy ekspresją jądrową i cytoplazmatyczną białka MSH2 a stopniem złośliwości histologicznej wg Gleasona (Gleason Score; GS) oraz pomiędzy ekspresją białka MLH1 a wzorem architektonicznym określanym jako Gleason Pattern; GP. Analizowano również ekspresją jądrową i cytoplazmatyczną białek MMR w odniesieniu do wzoru architektonicznego GP wykazując dodatnią korelację ekspresji cytoplazmatycznej białka MLH1 i GP oraz ujemną korelację pomiędzy jądrową ekspresją MSH2 i GP.

Trzecia z przedstawionych publikacji jest pracą przeglądową, w której Doktorant dokonuje syntezy aktualnej wiedzy na temat mechanizmów molekularnych leżących u podstaw zaburzeń naprawy DNA z charakterystyką białek wpływających na powstawanie i różnicowanie raka prostaty oraz szczegółowo omawia możliwości celowanych terapii klinicznych.

Wyniki badań będących podstawą niniejszej dysertacji stanowią istotny wkład w poznanie mechanizmów powstawania raka prostaty oraz zróżnicowania histologicznego i potencjalnej zdolności do przerzutowania. Wskazują na udział zaburzeń w obrębie szlaku MMR szczególnie w odniesieniu do wyższego stopnia histologicznej złośliwości raka. Mogą być pomocne w ocenie rokowania chorych i odpowiedzi na uzupełniające leczenie radioterapią. W szczególności białka TP53BP1 i MLH1 mogą stać się w przyszłości biomarkerami prognostycznymi i predykcyjnymi dla chorych z rakiem prostaty. Badania zaburzeń szlaków naprawy DNA są również istotne dla rozwoju skutecznych terapii.

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska jest pracą badawczą. Posiada istotną wartość jako osiągnięcie naukowe. Podkreślenia wymaga wysoka sumaryczna wartość IF 13,398 oraz punktacja 340 Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Doktorant wykazał się wiedzą teoretyczną na wysokim poziomie; dowiódł również umiejętności prowadzenia samodzielnej pracy naukowej, właściwego wyboru grup i metod badawczych oraz formułowania problemów badawczych. Rozprawa została przygotowana starannie z przejrzystym układem rozdziałów i jednolitą szatą edytorską. Napisana w sposób logiczny, poprawną polszczyzną, z odpowiednim cytowaniem źródeł. Drobne błędy edytorskie nie umniejszają jej wartości. Cykl publikacji dołączony do rozprawy znalazł podsumowanie w osobnym rozdziale i został opatrzony stosownymi komentarzami. Oświadczenia o udziale współautorów w powstawaniu poszczególnych publikacji nie pozostawiają wątpliwości co do istotnego i kluczowego wkładu Doktoranta.

W mojej opinii recenzowana dysertacja naukowa spełnia wymogi stawiane tego rodzaju pracom na stopień doktora nauk medycznych. W związku z powyższym wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu. Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie lek. Damiana Jaworskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na wysoką ocenę merytoryczną pracy wnioskuję jednocześnie o jej wyróżnienie.

KIEROWNIK
Klinicznego Zakładu Patomorfologii

dr hab. n. med. Ewa Kazniewska prof. UR
SPECJALISTA PATOMORFOLOG

