



**UNIwersytet Medy
w Białymstoku**

Dr hab. med. Mariusz Koda
Zakład Patomorfologii Ogólnej
Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Białystok, 21.11.2024

Kodybka
pozytywne
sekcja
Z-ca Przewodniczącej
Rady Dyscypliny Nauki Medyczne
prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. Damiana Jaworskiego pod tytułem:
**“Wpływ zaburzeń ekspresji wybranych białek mechanizmów naprawy DNA na
postęp raka gruczołu krokowego”**

pod kierownictwem prof. dr hab. n. med. Łukasza Szyllberga
na Wydziale Lekarskim Collegium Medicum w Bydgoszczy
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

W warunkach fizjologicznych, prawidłowe komórki ulegają kontroli poprzez różne systemy naprawy DNA takie jak bezpośrednia rewersja uszkodzenia, naprawa przez wycinanie zasad azotowych (base excision repair – BER), przez wycinanie nukleotydów (nucleotide excision repair – NER), błędnie sparowanych zasad azotowych (mismatch repair– MMR) oraz przez rekombinację, które warunkują integralność genomu. Genami, które sterują naprawą DNA zmienionego w wyniku mutacji są tzw. geny naprawcze (mutatorowe). Zaburzenia funkcjonowania naprawy poreduplikacyjnej błędnie sparowanych zasad prowadzą do niestabilności genomowej, sprzyjającej indukcji i rozwojowi procesu kancerogenezy, a także dalszej progresji guza nowotworowego. Powyższe mechanizmy stanowią punkt uchwytu, coraz powszechniej stosowanych, leków molekularnych w terapiach onkologicznych u pacjentów z rakiem jelita grubego, endometrium, jajnika czy czerniaka złośliwego. W ten nurt doskonale wpisuje się cykl prac stanowiący rozprawę doktorską opracowaną przez Doktoranta Damiana Jaworskiego, poświęconych określeniu zależności pomiędzy poziomem ekspresji wybranych białek szlaków MMR i DSB-R-MDC1, TP53BP1, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 u pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego.

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska liczy 96 stron i obejmuje: wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, streszczenie w języku polskim i w języku angielskim wraz ze wstępem oraz omówieniem publikacji składających się na rozprawę, kserokopie trzech publikacji oraz informacje o charakterze udziału współautorów w publikacjach.



Rozprawę doktorską lek. Damiana Jaworskiego stanowi spójny tematycznie cykl trzech artykułów naukowych opublikowanych w renomowanych czasopismach: 1- Arkadiusz Gzil, Damian Jaworski, Paulina Antosik i wsp. *The impact of TP53BP1 and MLH1 on metastatic capability in cases of locally advanced prostate cancer and their usefulness in clinical practice*. Urol Oncol. 2020 Jun;38(6):600.e17-600.e26.; 2- Damian Jaworski, Arkadiusz Gzil, Paulina Antosik i wsp. *Expression differences between proteins responsible for DNA damage repair according to the Gleason grade as a new heterogeneity marker in prostate cancer*. Arch Med Sci. 2019 Nov 18;19(2):499-506. oraz 3- Damian Jaworski, Bartosz Brzoszczyk, Łukasz Szyłberg. *Recent research advances in double-strand break and mismatch repair defects in prostate cancer and potential clinical applications*. Cells. 2023 May 12;12(10):1375. Łączna wartość IF publikacji wchodzących w skład niniejszej rozprawy wynosi 13,398. Wysoki sumaryczny IF wskazuje, że badania zostały właściwie zaplanowane i przeprowadzone przez Doktoranta, a także prezentują wysoki poziom naukowy. Przedłożone publikacje wskazują na znaczący udział Doktoranta w powstaniu poszczególnych prac, czego wyrazem jest pozycja pierwszego autora w opracowaniach zbiorowych oraz załączone oświadczenia współautorów publikacji. Doktorant odegrał wiodącą rolę w opracowaniu koncepcji naukowej prac, analizie i interpretacji uzyskanych wyników, w tym analizie zebranych preparatów histopatologicznych i immunohistochemicznych, przygotowaniu manuskryptów do publikacji. Załączone kserokopie publikacji o dobrej jakości zawierają szczegółowo opisaną metodykę, analizę oraz interpretację wyników.

W krótkim i ciekawie napisanym Wstępie rozprawy Doktorant wyjaśnia mechanizmy związane z naprawą DNA błędnie sparowanych zasad azotowych (MMR) i naprawą podwójnych pęknięć nici DNA (DSB), a także ich wpływu na karcynogenezę raka prostaty. Stosując proste i wyraźne schematy opisywanych mechanizmów Doktorant ułatwia zrozumienie szczegółowo opisanych etapów. Podsumowując, należy podkreślić, że informacje zawarte we wstępie w sposób wyczerpujący wprowadzają czytającego w zagadnienie, lepiej pozwalają zrozumieć problem będący przedmiotem dysertacji i uzasadniają nakreślone przez Autora cele badań. Założenia i cel pracy zostały sformułowane zwięźle. Do głównych zagadnień badawczych Autora należało porównanie ekspresji białek (MLH1, MSH2, PMS2, MDC1 i TP53BP1) szlaków MMR i DSBR w archiwalnym materiale tkankowym z guza pierwotnego raka prostaty bez przerzutów i z przerzutami do węzłów chłonnych, a także w węzle chłonnym z przerzutem nowotworowym; określenie korelacji ww. białek z stopniem



zróżnicowania według skali Gleason oraz skutecznością zastosowania terapii ukierunkowanych molekularnie.

Badania zostały przeprowadzone w oparciu o archiwalny materiał tkankowy w postaci bloczków parafinowych pochodzących od 52 pacjentów z rozpoznaniem rakiem gruczołu krokowego, w równoważnych grupach po 26 chorych z przerzutami i bez przerzutów do węzłów chłonnych. W oparciu o preparat wybarwiony standardową metodą hematoksyliny-eozyna wykonanego podczas rutynowej diagnostyki patomorfologicznej, dokonano oceny stopnia złośliwości histologicznej oraz oceny zaawansowania klinicznego. Następnie, do oceny ekspresji białek MLH1, MSH2, PMS2, MDC1 i TP53BP1 wykorzystana została metoda immunohistochemiczna. Ocena ekspresji poszczególnych białek w grupie badanej została bardzo szczegółowo opisana w podrozdziałach Metoda i Analiza reakcji immunohistochemicznych, w poszczególnych publikacjach.

W oparciu o przeprowadzone badania Autor rozprawy m. in. wykazał: obniżoną ekspresją TP53BP1 i MLH1 w raku gruczołu krokowego z przerzutami do węzłów chłonnych w porównaniu do raka prostaty bez przerzutów, a także istotnie niższą ekspresję białka TP53BP1 w komórkach nowotworowych zlokalizowanych w węzłach chłonnych w przeciwieństwie do guza pierwotnego. Doktorant potwierdził również zależności pomiędzy wzrostem poziomu ekspresji jądrowej i cytoplazmatycznej białka MSH2, obniżoną ekspresją cytoplazmatyczną białka MLH1 oraz zaawansowaniem histologicznym wg. skali Gleason'a. Na szczególną uwagę zasługuje podkreślenie podjęcia oceny ekspresji badanych białek w poszczególnych obszarach architektonicznych stopnia zróżnicowania tkanek nowotworowych wg. skali Gleason'a, która wykazała zależność między wartością wzoru architektonicznego i jądrową ekspresją białka MSH2 i cytoplazmatyczną ekspresją białka MLH1. Autor wykazał także, że zaburzenia mechanizmów naprawy DNA spowodowane zmianami ekspresji białek szklaków MMR i DSBR warunkują lepszą skuteczność leczenia pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z zastosowaniem inhibitorów PARP oraz inhibitorów punktów kontrolnych cyklu komórkowego.

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa lek. Damiana Jaworskiego charakteryzuje się trafnością wyboru tematu w dobie spersonalizowanego podejścia do leczenia pacjentów onkologicznych. Cel pracy został w pełni zrealizowany a uzyskane wyniki stanowią oryginalne osiągnięcie Doktoranta. Stwierdzam, że przedłożona do recenzji rozprawa doktorska autorstwa lek. Damiana Jaworskiego spełnia wszystkie ustawowe wymogi i kryteria jakie powinna spełniać praca na stopień doktora nauk medycznych. Dlatego też, zwracam się do Wysokiej



**UNIwersytet Medy
wrocławski**

Rady Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie lek. Damiana Jaworskiego do dalszego etapów przewodu doktorskiego.

Uole Perina