



**INSTYTUT GRUŻLICY I CHORÓB PŁUC
ZAKŁAD PATOMORFOLOGII**

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Renata Langfort
ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa
tel.(48)(22) 43 12 257, fax (48)(22) 43 12 427

Warszawa, dn. 16. 09. 2024 r

Konkluzja recenzji
pozytywna, w obsz. 0
wzrost
Z-ca Przewodniczącej
Rady Dyscypliny Nauki Medyczne
prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

**Recenzja rozprawy na stopień naukowy doktora
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne
lek. Damiana Jaworskiego**

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

Uniwersytet Mikołaja Kopernika

w Toruniu

Wydział Lekarski

Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Łukasz Szyłberg

RECENZJA

Obserwowany wzrost zachorowań na nowotwory złośliwe na świecie bywa określany epidemią XXI wieku, co powoduje intensyfikację badań nad określeniem czynników etiopatogenetycznych, możliwościami zapobiegania i wczesnego wykrywania choroby nowotworowej, poszukiwaniem coraz skuteczniejszych metod leczenia.

W Polsce, nowotwory złośliwe są drugą przyczynę zgonów, po chorobach układu krążenia, powodując 27,2% zgonów wśród mężczyzn i 23,6% wśród kobiet.

Rak gruczołu krokowego jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn w krajach wysoko rozwiniętych, w tym także w Polsce i stanowi prawie 21% nowotworów złośliwych, przyczyniając się do zgonu ok. 10% pacjentów z nowotworami złośliwymi.

Rozwój metod biologii molekularnej i genetyki w istotny sposób wpłynął na wyjaśnienie mechanizmów rozwoju nowotworów. Mechanizmów, które z jednej strony są związane z mutacjami obejmującymi różne klasy genów i z drugiej strony, mutacjami pojawiającymi się w niekodujących częściach genomu, które powodują zmiany w regulacji i czynności najważniejszych komórkowych procesów biologicznych, wpływają na interakcje komórek nowotworowych z podścieliskiem.

Znajomość mechanizmów wpływających na rozwój nowotworów wiąże się z poszukiwaniem czynników predykcyjnych i metod leczenia, które przyczyniłyby się do wydłużenia czasu życia chorych.

Tematyka prac, które są podstawą prezentowanej dysertacji znakomicie wpisuje się w zagadnienia nowoczesnej onkologii, w poszukiwania optymalnego sposobu terapii u chorych na raka gruczołu krokowego. Koncentruje się na analizie ekspresji białek kluczowych dla szlaków naprawy MMR (ang. - *mismatch repair*; mechanizm naprawy DNA błędnie sparowanych zasad) i DSBR (ang. - *double-strand break repair*; mechanizm naprawy podwójnego pęknięcia nici DNA) w raku gruczołu krokowego. W badaniach oceniano również wpływ wymienionych białek na powstawanie przerzutów i skuteczność nowoczesnych terapii, takich jak inhibitory PARP i inhibitory punktów kontroli cyklu komórkowego. Przeanalizowano korelację pomiędzy poziomem ekspresji różnych białek szlaku MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, MDC1 i TP53BP1) a stopniem zróżnicowania rak ocenianym na podstawie skali Gleasona (ang. - *Gleason score*, GS) i architektoniki Gleason (ang. - *Gleason Pattern*, GP).

Ocena formalna pracy

Podstawą przedstawionej rozprawy doktorskiej jest zbiór związanych tematycznie trzech artykułów, z których dwa stanowią prace oryginalne, jedna praca jest pracą przeglądową. Wszystkie prace zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych umieszczonych w wykazie czasopism naukowych i recenzowanych materiałów z konferencji międzynarodowych Ministerstwa Nauki (Urologic Oncology, 2000; 38 (6); 600.e17-600.e26; Seminars and Original Investigations, Archives of Medical Science 2023; 19 (2); 499-506, Cells 2023; 12 (10); 1-20, 1375) o sumarycznym współczynniku oddziaływania (*Impact Factor*, IF) 13, 398, z liczbą 340 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW).

W pracach poruszono zagadnienia umieszczone w 3 celach rozprawy, które dotyczyły:

- porównania ekspresji białek szlaków MMR i DSBR w tkance nowotworowej gruczołu krokowego u chorych z przerzutami i bez przerzutów w węzłach chłonnych oraz w węźle chłonnym z przerzutem raka;
- oceny korelacji pomiędzy ekspresją białek szlaku MMR a stopniem zróżnicowania histologicznego raka (GS) i wzorcem architektonicznym (GP) raka gruczołu krokowego;
- określenia wpływu zaburzeń szlaków MMR i DSBR na skuteczność terapii inhibitorami PARP i inhibitorami punktów kontrolnych cyklu komórkowego.

Ocena merytoryczna pracy

Oryginalne prace dotyczą wpływu zaburzeń w obrębie mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (MMR) i naprawy podwójnego pęknięcia nici DNA (DSBR) na rokowanie chorych na raka gruczołu krokowego.

W pierwszej pracy przeprowadzono badania na reprezentatywnej grupie 52 chorych, u których badaniami immunohistochemicznymi porównano ekspresję białek związanych ze szlakiem MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, MDC1, TP53BP1) w tkance guza gruczołu krokowego z cechą N0, w tkance guza z cechą N+ oraz w tkance węzła chłonnego z przerzutem nowotworowym.

W przeprowadzonym badaniu stwierdzono istotnie niższą ekspresję białek TP53BP1 i MLH1 w tkance nowotworowej gruczołu krokowego w grupie z przerzutami do węzłów chłonnych w porównaniu do grupy bez przerzutów. Ekspresja TP53BP1 była niższa w węźle chłonnym z przerzutem raka w porównaniu z ekspresją tego białka w obrębie guza pierwotnego.

Uzyskane wyniki sugerują korelację pomiędzy zaburzeniami w obrębie szlaków naprawczych DNA, MMR i DSBR na powstawanie przerzutów w węzłach chłonnych.

W drugiej oryginalnej pracy badawczej, w wybranej spośród 500 przypadków radykalnej prostatektomii z limfadenektomią grupie odpowiednio wyselekcjonowanych 52 przypadków porównywano ekspresję wybranych białek szlaków naprawy uszkodzeń DNA w odniesieniu do stopnia złośliwości histologicznej ocenianej na podstawie skali Gleasona (GS) i architektury Gleasona (GP). Uzyskane wyniki wykazały pozytywną korelację pomiędzy ekspresją jądrową i cytoplazmatyczną białka MSH2 a GS, natomiast negatywną korelację pomiędzy cytoplazmatyczną ekspresją białka MDC1 a GS. Ponadto stwierdzono negatywną korelację pomiędzy ekspresją jądrową białka MSH2 a architekturą tkaniny raka (GP) oraz dodatnią korelację pomiędzy cytoplazmatyczną ekspresją białka MLH1 i wzorcem tkaniny morfologicznej (GP). Otrzymane wyniki wskazują na większą rolę zaburzeń w szlaku MMR

(MLH1 i MSH2) niż DSBR (TP53BP1 i MDC1) w rakach gruczołu krokowego o wyższym stopniu złośliwości histologicznej, natomiast nie stwierdzono korelacji pomiędzy ekspresją białka TP53BP1 ze stopniem złośliwości histologicznej.

Wyniki otrzymane w obu pracach badawczych mają ważne znaczenie praktyczne. Przede wszystkim mogą stanowić podstawę w wyborze odpowiedniej terapii, w określeniu rokowania. Korelacja ekspresji białek TP53BP1 i MLH1 a przerzutami w węzłach chłonnych może być istotnym czynnikiem prognostycznym.

Trzecia przedstawiona praca o charakterze przeglądowym, stanowi świetne kompendium wiedzy dotyczącej mechanizmów molekularnych, które są odpowiedzialne za powstanie zaburzeń w obrębie szlaków MMR i DSBR w raku gruczołu krokowego oraz związanych z nimi implikacji klinicznych. W pracy przedstawiono możliwości leczenia, podsumowano wyniki dotychczasowych badań klinicznych leków z grup inhibitorów PARP i inhibitorów punktów kontrolnych. Szczegółowo omówiono działanie dwóch leków (olaparib i rucaparib) z grupy PARP, wskazując na coraz większe możliwości leczenia celowanego chorych na raka gruczołu krokowego.

Wyniki przeprowadzonych prac badawczych oraz przegląd aktualnej wiedzy, piśmiennictwa dotyczącego zaburzeń molekularnych i możliwości leczenia chorych z rakiem gruczołu krokowego zostały podsumowane w 7 wnioskach, które wynikają z przedstawionych celów. Przede wszystkim wnioski wynikające z wykonanych prac badawczych mają istotne znaczenie praktyczne, które może mieć zastosowanie w ocenie rokowania przebiegu choroby oraz w ocenie czynników predykcyjnych i w wyborze odpowiedniego leczenia.

Podsumowanie

Rozprawę doktorską lek. Damiana Jaworskiego oceniam pozytywnie. Przedstawione do recenzji prace nie budzą zastrzeżeń merytorycznych i metodologicznych. Podejmują niezwykle ciekawe i ważne zagadnienia, które znakomicie wpisują się w problematykę chorób nowotworowych, wśród których rak gruczołu krokowego nadal jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn. Brak metod przesiewowych we wczesnym wykrywaniu tego nowotworu prowadzi do często zbyt późnego rozpoznania. Poszukiwanie markerów prognostycznych i predykcyjnych ma duże znaczenie, ze względu na możliwość doboru odpowiedniej terapii, przede wszystkim personalizowanej i tym samym na lepsze wyniki leczenia.

Praca Doktoranta może być wkładem w badania zmierzające do znalezienia nowych markerów diagnostycznych a przede wszystkim terapii celowanych, których skuteczność jest ściśle związana z określonymi zaburzeniami molekularnymi.

O wartości przeprowadzonych badań, jakości pracy przeglądowej świadczy opublikowanie artykułów w pismach o wysokim współczynniku oddziaływania (IF).

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. Z 2021 r., poz. 478 ze zm.) w związku z tym wnoszę do 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 szczególną wartość merytoryczną i praktyczną pracy wnoszę o jej wyróżnienie.

Prof. dr hab. n. med. Renata Langfort



