

Dr hab. n. med. Dariusz Grzanka
Kierownik Katedry i Zakładu Patomorfologii Klinicznej
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera
w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

Bydgoszcz 27.05.2017

**Recenzja rozprawy doktorskiej pt. „Ocena ekspresji i wartości prognostycznej białka
spokrewnionego z aktyną Arp2 w raku piersi” autorstwa lek. med. Włodzimierza
Badury;**

promotor: Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Haloń

Przedstawiona do oceny praca porusza merytorycznie ciekawe zagadnienie dotyczące ekspresji białka Arp2, a także określenia jego wartości prognostycznej w raku piersi. Białko to jest składnikiem kompleksu Arp2/3 i uważane jest za ważny czynnik w procesie polimeryzacji aktyny. Ruchliwość komórek oparta o dynamiczne zmiany cytoszkieletu aktynowego pełni kluczową rolę w rozprzestrzenianiu się komórek, formowaniu tkanek czy odpowiedzi immunologicznej. Jednocześnie zdolność komórek do migracji jest niezwykle istotnym elementem wpływającym na inwazyjność nowotworów i jest nierozdzielnie związana z cytoszkieletem aktynowym. Powstawanie nowych filamentów aktynowych i ich późniejsza organizacja pozwala na powstanie wyspecjalizowanych struktur takich jak filopodia, lamellopodia czy invadopodia mających znaczenie w ruchu komórek. Kompleks Arp2/3 w komórkach eukariotycznych warunkuje nukleację aktyny, zatem jego sprawne działanie jest niezbędne do utrzymania prawidłowego funkcjonowania cytoszkieletu aktynowego. Kolejnym elementem mającym wpływ na zdolność komórek nowotworowych do inwazji jest interakcja pomiędzy komórkami guza a podścieliskiem. Zarówno adhezja komórek nowotworowych, jak i ich ruch kontrolowane są przez elementy podścieliska. Podścielisko kontroluje adhezję komórek nowotworowych i ich ruch. Zwiększona ruchliwość komórek nowotworowych sprzyja opuszczaniu ich pierwotnej niszy i inwazji otaczających tkanek.

Oddziaływanie pomiędzy aktyną a Arp2/3 wydaje się być kluczowe w kontekście opisanych wyżej zjawisk. Prowadzone dotychczas nieliczne badania wskazują na istotną rolę białka Arp2 w procesie migracji komórek a także na jego udział w zdolności komórek nowotworowych do inwazji i przerzutowania.

A zatem temat rozprawy doktorskiej Pana lek. med. Włodzimierza Badury pt. „Ocena ekspresji i wartości prognostycznej białka spokrewnionego z aktyną Arp2 w raku piersi” jest zasadny i stanowi oryginalne rozwiązanie badanego przez Niego problemu naukowego.

Doktorant słusznie podjął się immunohistochemicznej oceny ekspresji białka Arp2 w różnych typach histologicznych raka piersi oraz dokonał jego szczegółowej analizy w dwóch kompartmentach, w nowotworowym i pościelisku.

Badania są ciekawe i istotne nie tylko z punktu naukowego ale także praktyki klinicznej ze względu na podjętą próbę wyjaśnienia wartości prognostycznej ekspresji białka Arp2 w raku piersi. Doktorant nie tylko zbadał ekspresję białka Arp2 w różnych typach histologicznych raka piersi ale także ocenił jego znaczenie rokownicze oraz dokonał analizy zależności między badanymi markerami i najważniejszymi prognostycznymi parametrami kliniczno-patologicznymi.

Rozprawa doktorska obejmuje 97 stron maszynopisu, przygotowana jest starannie, napisana w sposób przejrzysty, zwięzły a zarazem zrozumiały. Napisana jest językiem poprawnym, z użyciem właściwej terminologii. Sposób edycji pracy jest prawidłowy, zauważyłem tylko kilka drobnych błędów literowych i gramatycznych, które nie umniejszają istotnych osiągnięć pracy a wspominałem o nich jedynie z obowiązku recenzenta. Ma ona układ typowy dla rozpraw doktorskich, podzielona jest na następujące rozdziały: spis treści, wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody badań, wyniki, dyskusja i omówienie wyników, wnioski, wykaz skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo.

Wstęp jest obszerny i oparty o dobrze dobrane piśmiennictwo, które uwzględnia najnowszą wiedzę w zakresie tematyki badawczej. Rozdział ten jest zrozumiały i daje dobre podstawy do lektury dalszych części rozprawy, wskazuje także na dużą wiedzę Doktoranta w zakresie obranej przez Niego tematyki badawczej. Założenia i cel pracy zostały przez Doktoranta dokładnie sformułowane a rozprawa doktorska dobrze zaplanowana. Techniki badawcze opisane w rozdziale „Materiał i metody badań” pozwoliły na zrealizowanie podjętych przez Doktoranta badań, do których wykorzystano materiał pochodzący od 246

pacjentek z rakiem piersi. Grupa pacjentek została wyodrębniona na podstawie dokumentacji medycznej Dolnośląskiego Centrum Onkologii oraz dostępnych bloczków parafinowych z archiwum Zakładu Patomorfologii DCO. Badane pacjentki leczone były w Dolnośląskim Centrum Onkologii w latach 2003-2005. Rozdział ten został napisany wyczerpująco, a przedstawiony w nim warsztat badawczy, który opierał się w głównej mierze na reakcjach immunohistochemicznych stanowił podstawę do otrzymania wyników, które jasno i konkretnie Doktorant omówił w rozdziale „Wyniki”. Rozdział ten został podzielony na podrozdziały. Zwraca uwagę fakt, że w każdym z podrozdziałów Doktorant nie tylko omawia otrzymane wyniki ale jednocześnie ilustruje je tabelami. Tabele są przemyślane i przedstawiają wyniki w przejrzystej formie, co znacznie ułatwiło zapoznanie się z rezultatami przeprowadzonych badań. W rozdziale „Materiał i metody badań” Doktorant umieścił 24 mikrofotografie przedstawiające barwienia immunohistochemiczne białka Arp2. Uważam, że ryciny te powinny znaleźć się w kolejnym rozdziale, czyli „Wyniki” i stanowić reprezentatywne mikrofotografie potwierdzające dane ujęte w tabelach. Alternatywnie mogły zostać zamieszczone w załączniku do rozprawy doktorskiej. W badaniach zaobserwowano korelację pomiędzy wzrostem stopnia złośliwości histologicznej a wzrostem ekspresji Arp2, natomiast ujemną korelację pomiędzy ekspresją receptora estrogenowego a ekspresją białka Arp2 w kompartmentie nowotworowym i podścielisku. Wykazano także korelację pomiędzy wzrostem ekspresji receptora HER2 a ekspresją białka Arp2 w guzie. Stwierdzono, że w badanej grupie chorych najsilniejszym czynnikiem niekorzystnego rokowania był stopień zaawansowania klinicznego a następnie wielkość guza, ekspresja receptora progesteronowego, stopień złośliwości histologicznej, liczba porodów, wiek w momencie rozpoznania i ekspresja Arp2 w podścielisku. Poza tym zasygnalizowano, że wysoki wskaźnik ekspresji białka Arp2 w podścielisku może wiązać się z gorszym rokowaniem w przeżyciu do momentu pojawienia się nawrotu choroby. Otrzymane wyniki zostały omówione w rozdziale "Dyskusja". W rozdziale tym lek. med. Włodzimierz Badura odniósł się do dostępnych w piśmiennictwie publikacji innych autorów, wykazując kompetencję i zrozumienie przeprowadzonych badań. Doktorant pisząc go pokazał, że potrafi ustosunkować się do wyników badań własnych w kontekście dobranego piśmiennictwa.

Uważam, że Doktorant osiągnął zamierzony cel o czym świadczą wynikające z badań wnioski kończące rozprawę doktorską, które zostały poprawnie sformułowane. Ostatni wniosek wskazuje na potencjał wykorzystania białka Arp2 jako czynnika prognostycznego w raku sutka. A zatem w tym przypadku można mówić o przewidywanej wartości praktycznej.

W podsumowaniu recenzji stwierdzam, że uzyskane wyniki ujęte w dysertacji doktorskiej są spójne i ważne dla podjętej problematyki badawczej. Doktorant udowodnił, że potrafił dobrać i opanować techniki badawcze, które posłużyły Jemu do uzyskania wyników. Wykazał się również umiejętnością przeprowadzania dyskusji a zatem udowodnił, że posiada zdolności do prowadzenia samodzielnych badań naukowych. Rozprawa doktorska lek. med. Włodzimierza Badury pt. „Ocena ekspresji i wartości prognostycznej białka spokrewnionego z aktyną Arp2 w raku piersi” spełnia kryteria rozprawy naukowej i warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy 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 późn. zm.). Zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. med. Włodzimierza Badury do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


KIEROWNIK
Katedry i Zakładu
Patomorfologii Klinicznej
dr hab. Dariusz Grzanka