

RECENZJA
rozprawy doktorskiej
lekarza Włodzimierza Badura pt.:
„Ocena ekspresji i wartości prognostycznej białka spokrewnionego z aktyną Arp2 w
raku piersi”

Przedstawiona do recenzji dysertacja liczy 97 stron i ma klasyczny układ opracowań naukowych - zawiera dziesięć rozdziałów, kończy się 7 wnioskami oraz streszczeniami w języku polskim i angielskim. Piśmiennictwo, na które w większości przypadają publikacje z ostatnich dziesięciu lat, jest odpowiednio dobrane i cytowane. Tekst zilustrowany jest dwunastoma rycinami, dwudziestoma czterema mikrofotografiami, i dwudziestoma ośmioma tabelami, które nie tylko uzupełniają tekst, ale powodują że zawarte w nim informacje stają się bardziej czytelnymi. Część graficzna pracy przygotowana jest znakomicie.

W liczącym 30 stron **Wstępie** w sposób wyczerpujący opisane jest rola białka Arp2 w migracji komórkowej i progresji nowotworów, między innymi raka jelita grubego, raka żołądka, gruczolakoraka płuca, glejaka oraz raka piersi. Dość odległy, aczkolwiek interesujący jest podrozdział dotyczący związku białka Arp2 z płodnością. Na kolejnych stronach przybliżona jest epidemiologia i najnowsza klasyfikacja histologiczna raka piersi, oraz pokrótce przedstawione wszystkie w pełni standardowo oceniane markery, jak również markery powszechnie znane, ale nie stosowane rutynowo w raku piersi (takie jak Cyklina D1, Cyklina E, VEGF). Podrozdziały dotyczące współczesnych sposobów leczenia raka piersi są napisane dosyć chaotycznie i lakoniczne. Autor głównie skupia się na wątkach i kwestiach poruszanych podczas konferencji w St. Gallen dotyczących bardzo specjalistycznych zagadnień. Natomiast brak jest informacji o podstawowych metodach leczniczych stosowanych u pacjentek chorych na raka piersi. Podrozdział dotyczący radioterapii zatytułowany jest **Hypofrakcjonacja** (co stanowi tylko inny sposób frakcjonowania radioterapii) i dotyczy tylko leczenia oszczędzającego piersi oraz porównania konwencjonalnego frakcjonowania dawki z hypofrakcjonacją. Jeszcze mniej informacji uzyskujemy czytając podrozdział Terapia hormonalna, który raczej nie wyjaśnia kwestii wskazań do takiego leczenia. Ta część pracy pomimo, że w obszerny sposób przedstawia problematykę raka piersi i białka Arp2 jest napisana językiem dość trudnym i zawiera wiele bezpośrednich tłumaczeń z języka angielskiego.

Jednak biorąc pod uwagę, iż język polski nie jest na co dzień stosowany przez doktoranta sądzę, że w przypadku publikacji w obcojęzycznych periodykach doktorant poradzi sobie zdecydowanie lepiej.

Cel i założenia pracy zostały jednoznacznie sprecyzowane, jest to ocena immunohistochemiczna ekspresji białka Arp2 w grupie 246 pacjentów oraz zbadanie związku z podstawowymi czynnikami klinicznymi, histopatologicznymi oraz długością przeżycia pacjentów.

Rozdział dotyczący **materiału i metod** zastosowanych w badaniu liczy 19 stron i szczegółowo opisuje grupę 246 pacjentek leczonych w Dolnośląskim Centrum Onkologii w latach 2003-2005. Na uznanie zasługuje znaczna liczebność badanej grupy pacjentów, oraz zgromadzenie i ocena pełnych danych będących udokumentowanymi czynnikami rokowniczymi u chorych na raka piersi. W rozdziale tym przedstawiono procedurę barwień immunohistochemicznych i zastosowaną skalę ocen. Istotne jest zbadanie przez doktoranta nie tylko ekspresji białka Arp2 w komórkach raka, ale również w kompartmentcie podścieliskowym. Rozdział uzupełniają liczne wysokiej jakości mikrofotografie, co powoduje, że tę część pracy czyta się z wielką przyjemnością.

Na kolejnych 17 stronach doktorant przedstawia mnogie i wielowątkowe **wyniki badań**, które nastroczają wiele trudności przy próbie dokonania lakonicznego ich podsumowania. Jako kryteria oceny wartości prognostycznej przyjęto: czas przeżycia całkowitego (OS), czas przeżycia do zgonu spowodowanego badaniem nowotworem (DSS), oraz czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby (DFS). Z jednej strony badania potwierdziły wpływ czynników uznanych za klasyczne (zaawansowanie choroby i wielkość guza) na rokowanie chorych, z drugiej zaś ujawniły kilka innych zależności, z których te dotyczące rokowniczego znaczenia ekspresji białka Arp2 w podścielisku guza mają charakter nowatorski. Wyniki analiz są ciekawe i znaczące nie tylko ze względu na wartość naukową, ale głównie z uwagi na próbę wyjaśnienia wartości rokowniczej ekspresji białka Arp2 u chorych na raka piersi, co może być istotne z punktu widzenia praktyki klinicznej. Przedstawione wyniki badań zostały wielokrotnie zilustrowane tabelami i wykresami, co stanowi dowód rzetelnej i żmudnej pracy.

Dyskusja i omówienie wyników są napisane w sposób rzeczowy i merytorycznie poprawny, zawierają odniesienia do najnowszych badań naukowych dotyczących roli białka Arp2 w progresji nowotworów. Należy podkreślić, iż w literaturze opublikowano do tej pory tylko jedno badanie oceniające wartość prognostyczną białka Arp2 u pacjentek z rozpoznaniem raka piersi. Na podstawie przeprowadzonych badań i analizy statystycznej otrzymanych wyników zostało sformułowanych 7 wniosków, które są wyważone i stanowią logiczną odpowiedź na ustalone cele pracy. Najistotniejszym jest wykazanie, że wysoka ekspresja Arp2 w podścielisku guza wiąże się z krótszym przeżyciem wolnym od nawrotu choroby u badanych pacjentek, a co za tym idzie, białko to potencjalnie może być wykorzystane jako marker prognostyczny w raku piersi.

Zmiana ekspresji białek, biorących udział w różnych procesach komórkowych często pomaga potwierdzić pojawienie się transformacji nowotworowej, koreluje z rozwojem nowotworu, stopniem zaawansowania, agresywnością i pomaga przewidzieć jego dalszy przebieg. Dlatego badania zmierzające do ustalenia czy i w jakim stopniu ekspresja danego białka koreluje z rozwojem nowotworu jest niezmiernie istotne zarówno z naukowego, jak i klinicznego punktu widzenia, gdyż umożliwia poznanie mechanizmów progresji nowotworowej, jak również pomaga w ustaleniu rokowania i ewentualnym dostosowaniu metody leczenia.

W swoich badaniach doktorant koncentruje się na białku Arp2 uznawanym za istotne w procesie migracji komórkowej. Białko Arp2 uznawane jest za czynnik inicjujący polimeryzację aktyny. W wielkim uproszczeniu dochodzi wówczas do wydłużania i rozgałęziania filamentów aktynowych w mechanicznie stabilną sieć, co skutkuje pojawieniem się siły trakcyjnej i w konsekwencji przemieszczeniem komórki. Doktorant postanowił zbadać wpływ białka Arp2 na rokowanie u pacjentek z rakiem piersi i zbadać ewentualne korelacje z innymi czynnikami klinicznymi i patologicznymi występującymi u chorych. Zadanie to przeprowadził znakomicie uzyskując bardzo interesujący wynik wskazujący na szczególne znaczenie podścieliska guza w progresji raka piersi.

Sądzę, iż praca ta może przyczynić się do lepszego poznania mechanizmów regulujących motorykę i migrację komórek oraz progresję raka piersi. W mojej opinii niniejsza praca wnosi cenne informacje mające nie tylko aspekt poznawczy, ale potencjalne znaczenie kliniczne.

W podsumowaniu recenzji stwierdzam, że doktorant potrafi samodzielnie sformułować i rozwiązać problem naukowy, właściwie dobrać techniki badawcze, a także prawidłowo przeprowadzić dyskusję otrzymanych wyników. Jednoznacznie udowodnił, że posiada zdolności do prowadzenia samodzielnych badań naukowych. Rozprawa doktorska Pana lek. Włodzimierza Badura pt.: „Ocena ekspresji i wartości prognostycznej białka spokrewnionego z aktyną Arp2 w raku piersi” spełnia kryteria rozprawy naukowej określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz.595, z późn. zm). Dlatego zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie Pana Włodzimierza Badura do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku

dr hab. n. med. Jolanta Szelachowska


dr hab. n. med. Jolanta Szelachowska
specjalista radioterapeuta onkolog
4956927

Wrocław, 12 czerwca 2017 roku