



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Imię i Nazwisko: **lek. med. Michał Paradowski**

Miejsce pracy/stanowisko: **Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, asystent**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny

Tytuł pracy doktorskiej: **Ocena występowania białek KAI1 i PDGFR β i ekspresji ich genów w glejakiach mózgu o różnym stopniu złośliwości**

Promotorzy:

- **prof. dr hab. Julia Bar**, UMW,
- **dr hab. Małgorzata Bilińska**, UMW,

Recenzenci:

- **prof. dr hab. Wiesław Drozdowski**, Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
- **prof. dr hab. Wojciech Kozubski**, Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Wrocław, dnia 14-06-2013

Życiorys:

Michał Paradowski

Urodzony 05 III 1978 we Wrocławiu

Imiona Rodziców: Bożena i Bogusław

2010 – uzyskanie specjalizacji w dziedzinie neurologii

2005 – 2010 - staż specjalizacyjny z neurologii w Klinice Neurologii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Od 2004 – praca na stanowisku asystenta w Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

2003 – 2004 Staż podyplomowy w Akademickim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu i uzyskanie prawa wykonywania zawodu lekarza

1997 – 2003 Studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

1993 – 1997 nauka w VII Liceum Ogólnokształcącym we Wrocławiu, profil biologiczno-chemiczny

1985-1993 nauka w Szkole Podstawowej nr 100 we Wrocławiu

Data i miejsce urodzenia: 05.03.1978 Wrocław

Wykształcenie: wyższe - lekarz medycyny

Przebieg pracy zawodowej:

Od 01.10.2004 – zatrudnienie na stanowisku asystenta na Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

2005-2010 – staż specjalizacyjny w zakresie neurologii w Klinice Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

2010 – uzyskanie stopnia specjalisty w dziedzinie neurologii

Dorobek naukowy:

1. Radosław Kempniński, Michał Paradowski, Leszek Paradowski: Odcinkowe zapalenie jelit w 100 lat od pierwszego opisu choroby. *Gastroenterologia Polska* 2004, 11 (6): 615-623
2. Bogusław Paradowski, Wojciech Zub, Marek Sąsiadek, Alicja Markowska-Woyciechowska, Michał Paradowski: Intraosseous hemangioma in parietal bone. *Neurology* 2007 Vol.68 no.1; s.44
3. Bogusław Paradowski, Edyta Kowalczyk, Ewa Koziarowska-Gawron, Michał Paradowski, Jerzy Kamienowski, Andrzej Maciejak, Leszek Noga: An analysis of primary prophylaxis in middle-aged and elderly stroke patients with atrial fibrillation. *Adv.Clin.Exp.Med.* 2009 Vol.18 no.2; s.141-146.

Streszczenie

Wstęp. Glejaki to biologicznie heterogenna grupa nowotworów, które cechuje naciekający charakter wzrostu i agresywny kliniczny przebieg choroby. Inwazyjny wzrost glejaków związany jest ze zdolnością migracji komórek nowotworowych do przyległych prawidłowych tkanek. Na obecnym etapie badań mechanizmy odpowiedzialne za migrację komórek i ich fenotyp są nadal mało poznane. Ustalono między innymi, że komórki nowotworu pierwotnego aktywowane są poprzez receptory dla czynników wzrostu, a ich poziom określa aktywność komórki nowotworowej.

Cel pracy. Celem pracy jest ocena i porównanie występowania białek KAI1 i PDGFR β oraz poziomów ekspresji ich genów z uwzględnieniem stopnia złośliwości glejaków, jako potencjalnych biomarkerów definiujących zdolność komórek nowotworowych do rozsiewu. Celem określenia sekwencji zmian biologicznych w trakcie progresywnego wzrostu nowotworu, przeprowadzone zostanie porównanie immunohistochemicznego występowania KAI1 i PDGFR β oraz poziomów mRNA ich genów w glejakach.

Materiał i metody. Materiał do badań stanowiły tkanki nowotworowe pochodzące z 84 glejaków (błoczki parafinowe). Występowanie KAI1 i PDGFR β oceniano stosując metodę immunoenzymatyczną (ABC) z użyciem przeciwciał monoklonalnych. Ocenę poziomów mRNA przeprowadzono metodą RT-PCR z użyciem odpowiednich primerów.

Wyniki. Obecność białka KAI1 stwierdzono w 75,0% glejaków. Występowanie PDGFR β stwierdzono w 52,3% glejaków. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy obecnością białka KAI1, a poszczególnymi stopniami morfologicznej złośliwości glejaków mózgu, natomiast wykazano istotną statystycznie różnicę porównując obecność KAI1 pomiędzy grupą G1/G2 a G3/G4, $p = 0,018$. Stwierdzono istotne statystycznie różnice w występowaniu PDGFR β w grupach glejaków o różnym stopniu złośliwości, $p = 0.0001$. Procentowy zakres immunoreaktywności białka KAI1 pomiędzy grupami G1/G2 i G3/G4 wykazywał istotną statystycznie różnicę, $p = 0,001$. Nie stwierdzono takiej zależności dla PDGFR β . Stwierdzono, że immunofenotyp glejaków mózgu KAI1/PDGFR β + był związany z wyższym stopniem morfologicznej złośliwości komórek, $p = 0.02$. W przypadkach, w których obserwowano intensywne odczyny immunohistochemiczne dla KAI1 i PDGFR β (odsetek reakcji barwnej i intensywność barwienia) zazwyczaj obserwowano wzrost poziomów ekspresji ich genów.

Wnioski:

1. Wykazano, że poszczególne etapy progresywnego rozwoju glejaków cechuje obniżenie poziomu białka KAI1 i wzrost obecności receptora PDGFR β .
2. Niski odsetek komórek wykazujących obecność białka KAI1 oraz niski poziom mRNA w glejakach wielopostaciowych sugeruje, że w trakcie wzrostu nowotworu białko to nie pełni funkcji supresorowej, a cechy morfologiczne komórki mogą wpływać jej biologiczne zachowanie.
3. Brak zależności między występowaniem KAI1 i PDGFR β w glejakach, niezależnie od stopnia morfologicznej złośliwości komórek, wskazuje na brak lub ograniczone wzajemne oddziaływanie obu białek.
4. Wzrastająca wraz ze stopniem złośliwości glejaków częstość równoczesnego występowania KAI1 i PDFGR β może wskazywać, że białko KAI1 może pełnić funkcję protekcyjną, ograniczającą zdolność migracyjną komórek, być może poprzez inaktywację receptora dla płytkopochodnego czynnika wzrostu.