

UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU
ZAKŁAD PATOMORFOLOGII OGÓLNEJ

15-269 Białystok, ul. Waszyngtona 13
TEL.(085) 7485996
e-mail: sekretariat_zpo.amb@op.pl,

Białystok, 30.07.2018

Ocena

rozprawy doktorskiej lek. Grzegorza Szpareckiego

Znaczenie wybranych szklaków hepatokarcynogenezy w molekularnym fenotypie i genotypie gruczolaka wątrobowokomórkowego.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska została wykonana w Katedrze i Zakładzie Patomorfologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pod opieką kierownika Zakładu Prof. dr hab. Barbary Górnickiej.

Rozprawę doktorską stanowią prace oryginalne spójne tematycznie „Expression of c-MET Protein in Various Subtype of Hepatocellular Adenoma Compared to Hepatocellular carcinoma and Non-Neoplastic Liver in Human Tissue”. Folia Biologica (Praha) oraz „Comparison of subtypes of hepatocellular carcinoma and non-neoplastic liver tissue in terms of PTEN Expressions” Folia Biologica (Praha). Na uwagę zasługuje IF czasopism, w których je opublikowano powyżej 2 (łącznie punkty MNiSzW 40).

Gruczolak wątrobowokomórkowy zaliczany jest do guzów o charakterze łagodnym wywodzących się z komórki wątrobowej. Obecnie wyodrębnia się 3 grupy tego nowotworu. Typ 1 zapalny o największej częstości występowania około 60% przypadków. Wiązany z obecnością mutacji genu *IL6ST* która aktywuje szlak JAK-STAT3. Typ 2 związany z

UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU

ZAKŁAD PATOMORFOLOGII OGÓLNEJ

15-269 Białystok, ul. Waszyngtona 13

TEL.(085) 7485996

e-mail: sekretariat_zpo.amb@op.pl,

mutacją w obrębie genu *HNF1A*. W 90% przypadków ma podłoże somatyczne a w 10% wywodzi się z linii zarodkowej. Kolejny Typ 3 z obecnością mutacji genu *APC* oraz mutacji genu *CTNNB1*. Najbardziej niekorzystnym następstwem rozwoju gruczolaka wątrobowokomórkowego jest jego progresja do raka wątrobowokomórkowego.

Rak wątrobowokomórkowy wciąż zaliczany jest do grupy nowotworów złośliwych o wyjątkowo agresywnym przebiegu. Ostatnie lata pozwoliły na wykorzystanie technik molekularnych, w diagnostyce tego raka jak i możliwości stosowania terapii celowanej w jego leczeniu. Jednakże poprawa wskaźnika 5-letniego przeżycia u tych pacjentów niewiele ewaluowała w ostatnich latach. W jego patogenezie szeroko badane są mutacje w zakresie genów *CTNNB1*, *AXIN1* związane z kodowaniem β -kateniny i aksyny-1. Obserwowane jest również ograniczenie aktywności białka supreserowego PTEN jak i nadmierna aktywacja białka MET.

Pomimo wydawać by się mogło ogromnego postępu wciąż nie posiadamy pełnej wiedzy o przebiegu wymienionych szlaków molekularnych w etiopatogenezie gruczolaka wątrobowokomórkowego i czynników mogących się przyczynić do jego transformacji złośliwej.

W związku z powyższym uważam, że wybór tematu pracy doktorskiej lek. Grzegorza Szpareckiego jest w pełni uzasadniony i aktualny.

Należy podkreślić nowatorskość celu badań które postawił sobie Doktorant.

1. Identyfikacja molekularnych markerów etiopatogenezy wspólnych dla raka wątrobowokomórkowego i gruczolaka wątrobowokomórkowego.

UNIwersytet Medyczny w Białymstoku

ZAKŁAD PATOMORFOLOGII OGÓLNEJ

15-269 Białystok, ul. Waszyngtona 13

TEL.(085) 7485996

e-mail: sekretariat_zpo.amb@op.pl,

Badaniami objęto 59 pacjentów (20 z gruczolakiem wątrobowokomórkowym, 19 z rakiem wątrobowokomórkowym G3, 9 z rakiem wątrobowokomórkowym G1 lub G2 oraz 11 chorych bez stwierdzonych zmian w tkance wątrobowej).

Przeprowadzając badania immunohistochemiczne zastosowano rutynowe protokoły do z użyciem przeciwciał *anti-c-MET* antybody i *anti-β-catenin* antibody oraz *anti-human PTEN*. Jednocześnie do oceny ekspresji użyto skaner co wydaje się niezmiernie istotne przy tworzeniu optymalizacji uzyskanych wyników. Obie publikacje opatrzone są dobrej jakości dokumentacją fotograficzną.

W części zatytułowanej podsumowanie i wnioski Autor w skrócie przedstawia najważniejsze wyniki uzyskane w przeprowadzonych badaniach i formułuje wnioski. Stwierdzając, że

1. Zarówno ekspresja c-MET jak i PTEN w gruczolakach wątroby jest zróżnicowana.

Źródłem tego zróżnicowania, w świetle zaprezentowanych publikacji należy szukać między innymi w niejednorodnej patogenezie tych guzów, znajdującej odzwierciedlenie w podziale gruczolaków wątrobowokomórkowych na trzy grupy. W zaprezentowanych publikacjach wzięto pod uwagę podtyp z nadekspresją jądrową β-kateniny w kontraście do pozostałych podtypów, ze względu na jego potencjał zezłośliwienia do HCC.

2. Gruczolaki z jądrową nadekspresją β-kateniny wykazują istotnie niższy poziom ekspresji białka c-MET jak również większą ekspresję białka PTEN.

Tak więc zaobserwowany wzorzec ekspresji wskazuje na molekularne podobieństwo gruczolaków z jądrową nadekspresją β-kateniny z wysokozróżnicowanym rakiem wątrobowokomórkowym (jak również z nienowotworową tkanką wątroby)

UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU

ZAKŁAD PATOMORFOLOGII OGÓLNEJ


15-269 Białystok, ul. Waszyngtona 13

TEL.(085) 7485996

e-mail: sekretariat_zpo.amb@op.pl,

3. Gruczolaki wątrobowokomórkowe ulegają zezłośliwieniu. W pierwszej kolejności do wysoko- dojrzałych raków wątrobowokomórkowych, z tego może wynikać molekularne podobieństwo do HCC G1 lub G2. W tym kontekście zwraca uwagę fakt, że to nie nadekspresja c-MET ani delecja PTEN jest decydującym wydarzeniem w sekwencji karcynogenezy warunkującym przejście od nowotworu łagodnego do nowotworu złośliwego.
4. Należy uznać, że zarówno nadekspresja c-MET jak i delecja PTEN są późnymi wydarzeniami w trakcie hepatokarcynogenezy, zachodzącymi na etapie dalszego odróżnicowywania komórek guza. Natomiast obserwowane w podtypie zapalnym oraz podtypie z mutacją *HNF1A* gruczolaka wątroby nadekspresja c-MET i delecja PTEN są elementami niezależnego szlaku nowotworzenia, prowadzącego do powstawania guza łagodnego.

Reasumując stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Grzegorza Szpareckiego spełnia warunki określone w art. 13 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.595z późn.zm.) i zwracam się prośbą do Dziekana i Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Zakład Patomorfologii Ogólnej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Prof. dr hab. n. med.
Katarzyna Guzińska-Ustymowicz