

POLSKO-WYBROSKI INSTYTUT MEDYCZNY
CSK MON - Kliniki, Oddziały, Zakłady - 01
Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej
z Klinicznym Oddziałem Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej
Kod cz. VII - 054 Kod cz VIII - 4610
04-141 Warszawa 44, ul. Szaserów 128
REGON 015294487-00030, NIP 113-23-93-221
tel./fax 261 816 471
Kod identyfikacyjny 000000019182
07-R-8-00855-03-08 -1-

OCENA

Rozprawy doktorskiej lek. Katarzyna Baranowska-Kempisty „Ocena ekspresji markera komórek macierzystych TAZ w raku płaskonabłonkowym krtani”

Rak krtani jest jednym z najczęściej występujących nowotworów w obrębie głowy i szyi. W patomechanizmie choroby coraz częściej zwraca się uwagę na rolę mutacji genetycznych oraz zaburzeń biochemicznych szlaków sygnałowych. Obecnie nie ma żadnego biomarkera służącego wykrywaniu czy kontrolowaniu progresji choroby, który mógłby znacząco zmienić postępowanie terapeutyczne i związane z nim przeżycie. Duże zainteresowania wzbudza wykryte w 2000 roku białko TAZ, które uczestniczy w homeostazie komórek organizmu. Pod wpływem rozregulowania działania TAZ dochodzi do rozwoju wielu chorób m. in. nowotworów. Wyniki badań prowadzonych w ostatnich latach, wykazują korelację pomiędzy ilością białka TAZ, a wielkością guza, stopniem zróżnicowania komórek nowotworowych, a także z przerzutami odległymi i nawrotem choroby. Dzięki tym odkryciom, a także dalszemu poszerzaniu wiedzy na temat TAZ, w przyszłości może on stać się biomarkerem nowotworowym, pozwalającym na wczesne wykrywanie nawrotu choroby.

Dlatego też podjęcie przez lek. Katarzynę Baranowską-Kempisty tematu pracy odnoszącego się do poszukiwania nowych markerów procesów nowotworowych uważam za bardzo ciekawy. Przedstawiona mi do oceny rozprawa podejmuje ważne zagadnienia współczesnej onkologii.

Praca ma układ typowy dla prac doktorskich, obejmuje 117 stron, zawiera 39 tabel, 27 rycin oraz 171 pozycji piśmiennictwa.

We wstępie Doktorantka omawia wszelkie aspekty raka krtani, jego epidemiologię, etiologię, objawy, diagnostykę, histologię, stopień zaawansowania guza oraz możliwości leczenia. Obszerny fragment wstępu stanowią informacje

dotyczące funkcji białka TAZ w warunkach prawidłowych i patologicznych, w tym w chorobach nowotworowych. Wstęp, przygotowany na podstawie najnowszej literatury dotyczącej tego tematu, stanowi kompendium wiedzy na temat raka krtani, jego rozpoznawania, leczenia oraz nowych możliwościach diagnostyczno-terapeutycznych.

Za główny cel pracy Doktorantka postawiła sobie pogłębienie wiedzy na temat roli białka TAZ w patomechanizmie regulatorowym, odpowiedzialnym za powstawanie i progresję raka płaskonabłonkowego krtani. Dodatkowo cele szczegółowe obejmowały następujące zagadnienia:

1. Ocena korelacji ekspresji białka TAZ w raku płaskonabłonkowym krtani w porównaniu ze zmianami nierakowymi w krtani.
2. Ocena korelacji ekspresji białka TAZ ze stopniem zaawansowania raka krtani.
3. Ocena korelacji ekspresji białka TAZ u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym krtani o etiologii związanej i niezwiązanej z HPV.

Badaniami objęto 82 pacjentów (68 mężczyzn i 14 kobiet) hospitalizowanych i diagnozowanych w Klinice Otolaryngologii Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego nr 1 w Rzeszowie w latach 2019-2020. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Okręgowej Izby Lekarskiej w Rzeszowie (7/B/2019). Materiał do badań stanowiły utrwalone bloczki parafinowe, wykonane z tkanek pobranych podczas zabiegów. Przygotowane preparaty były oceniane histopatologicznie i zakwalifikowane do grupy badanej (rak krtani) lub grupy kontrolnej (zmiany nierakowe krtani). Preparaty raka krtani zostały poddane barwieniu immunohistochemicznemu z oceną ekspresji białka p16. Następnie wykonano barwienie immunohistochemiczne wszystkich preparatów z wykorzystaniem białka TAZ. Preparaty z grupy badanej i kontrolnej zostały ocenione przez patomorfologa. Oceniano niezależnie ekspresję jądrową i cytoplazmatyczną. Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej z wykorzystaniem programu Statistica v.13.0 (StatSoft).

W rozdziale „Wyniki” Doktorantka przedstawia wyniki swoich badań ilustrując je tabelami i kolorowymi rycinami, pokazującymi różne zależności ekspresji TAZ. Autorka wykazała, istotną statystycznie zależność pomiędzy poziomem ekspresji białka TAZ, zarówno w cytoplazmie jak i w jądrze komórkowym, a występowaniem raka płaskonabłonkowego krtani. Wykazano korelację ekspresji jądrowej TAZ ze stopniem zróżnicowania histopatologicznego raka krtani oraz korelację ekspresji

cytoplazmatycznej z wielkością guza nowotworowego. Nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy występowaniem białka p16, a ilością TAZ. Ustalono również, że ilość białka TAZ jest zmniejszona u pacjentów z rakiem krtani przyjmujących statyny. Cukrzyca i przyjmowanie metforminy powodowały zwiększenie ilości TAZ u pacjentów w grupie kontrolnej.

W rozdziale „Dyskusja” Doktorantka krytycznie ocenia wyniki uzyskanych badań. W tej części pracy Doktorant wykazuje się znajomością piśmiennictwa dotyczącego tematu oraz pokazuje, że potrafi je właściwie interpretować oraz uzasadniać postawione sobie cele pracy.

Uzyskane wyniki umożliwiły lek. Katarzynie Baranowskiej-Kempisty na postawienie 6 wniosków. W większości jest to powtórzenie wyników badań. Najważniejszy wniosek płynący z pracy to, że białko TAZ może być markerem rozwijającego się procesu nowotworowego w krtani oraz stopnia jego zaawansowania i może stanowić czynnik prognostyczny w ocenie wczesnej wznowy choroby nowotworowej. Jednak jak sama Doktorantka zauważa dalsze prace nad ekspresją TAZ, zwłaszcza na większej liczbie przypadków, są potrzebne do ustalenia praktycznego zastosowania badań tego białka, jako tkankowego markera wpływającego na przebieg i rokowanie w raku krtani.

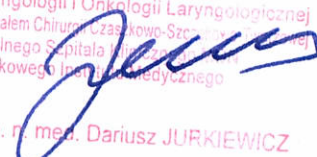
Z uwag recenzenta chciałem zwrócić uwagę, że właściwe byłoby używanie polskich określeń zamiast angielskojęzycznych (staging, garding).

Powyższe uwagi nie umniejszają w niczym wartości merytorycznej pracy.

Przedstawiona mi do recenzji praca stanowi istotny wkład lek. Katarzyny Baranowskiej-Kempisty w badania poszukujące nowych markerów raka krtani. Należy stwierdzić, że Doktorantka wykazała się umiejętnością samodzielnego przeprowadzenia pracy badawczej oraz naukowej analizy uzyskanych wyników. Praca spełnia wszelkie wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne określone w art. 13 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.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm).

Dlatego mam przyjemność przedstawić Wysokiej Radzie Dyscyplin Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Katarzyny Baranowskiej-Kempisty do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Kliniki Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej
z Kliniknym Oddziałem Chirurgii Czaszkowo-Szyjnej i Neurochirurgii
Centralnego Szpitala Wojskowego im. Szczęśliwej
Wojskowej Inżynierii Medycznej



prof. dr hab. n. med. Dariusz JURKIEWICZ

Warszawa 28.09.2022