

Prof. dr hab. med. Urszula Demkow

Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej i Immunologii Klinicznej Wieku Rozwojowego

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Recenzja pracy doktorskiej

Lek med. Elżbiety Pawluczuk pt: "Znaczenie wybranych chemokin i ich specyficznych receptorów w raku żołądka."

Podstawą oceny był zbiór artykułów stanowiących rozprawę doktorską, złożony z 2 publikacji (pracy przeglądowej i pracy oryginalnej). Obie publikacje są pracami o autorstwie zespołowym. W obu pracach Doktorantka jest pierwszym autorem. Prace opublikowane są w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym, Journal of Molecular Sciences posiada impact factor 5,924, Cancers posiada impact factor 6,575. Łączny IF cyklu prac wynosi 14,775.

Praca doktorska dotyczy bardzo aktualnych i ważnych zjawisk – potencjalnego udziału chemokin w rozwoju raka żołądka. Rak żołądka należy do najczęściej występujących nowotworów człowieka, występuje częściej u mężczyzn i jest obarczony wysoką śmiertelnością. Czynniki ryzyka rozwoju tego nowotworu to palenie tytoniu i nadużywanie alkoholu, nadmierne spożycie soli, otyłość. Istnieją również narażenia zawodowe związane z pracą w przemyśle ciężkim. W rozwoju raka żołądka dochodzi do zmiany równowagi pomiędzy różnymi mediatorami układu odpornościowego, do których należą chemokiny – drobnocząsteczkowe peptydy o właściwościach chemotaktycznych. Chemokiny uczestniczą zarówno w procesach fizjologicznych jak i rozwoju zmian chorobowych biorąc udział w procesach zapalnych, migracji komórek układu odpornościowego, organogenezie, angiogenezie i nowotworzeniu. Odpowiedź na chemokiny indukowana jest przez wiązanie swoistych receptorów błonowych. Poprzez udział w przewlekłych procesach zapalnych chemokiny mogą także wpływać na zaburzenie procesów różnicowania i utratę kontroli nad proliferacją komórek. Współistnienie procesów zapalnych i nowotworowych, wpływ chemokin na komórki związane z guzem oraz komórki podścieliska, a także na mechanizmy ucieczki immunologicznej, to wciąż aktualny problem badawczy. Udokumentowano, że związki te biorą czynny udział w regulacji wzrostu, proliferacji komórek, apoptozy i powstawaniu przerzutów nowotworu. Ukierunkowana migracja komórek nowotworowych

jest zdeterminowana przez obecne na ich powierzchni receptory chemokin i wytwarzane w danym narządzie lub tkance chemokiny. Ekspresję receptorów chemokin wykazują zarówno komórki nowotworowe, jak też i komórki naciekające guz. Dlatego wybór tematu pracy doktorskiej uważam za dobrze udokumentowany.

Badania prowadzono w Zakładzie Diagnostyki Chorób Neurozwyrodnieniowych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Cele pracy są jasne. Celem pracy była ocena stężeń Il-8 oraz jej receptora w surowicy chorych na raka żołądka w porównaniu do osób zdrowych, ocena zależności od stopnia zaawansowania nowotworu a także porównanie z powszechnie stosowanymi markerami nowotworowymi Ca 19-9 i CEA oraz markerem zapalenia - CRP. Powyższe chemokiny zostały zaproponowane jako potencjalne markery służące do rozpoznania i oceny aktywności choroby. Badane chemokiny, pomimo znanego udziału w patogenezie nowotworów, nie zostały dotąd zaakceptowane jako przydatne markery diagnostyczne.

W pierwszej publikacji włączonej do cyklu Doktorantka przedstawiła przegląd współczesnej wiedzy dotyczącej badanego zagadnienia. Przedyskutowano ogólną charakterystykę badanych chemokin i ich swoistych receptorów, rolę w patogenezie raka żołądka oraz potencjał badanych związków jako nowych markerów raka żołądka. W artykule przedstawiono obecny stan wiedzy dotyczący budowy i klasyfikacji chemokin oraz podsumowano najważniejsze znane funkcje chemokin. Druga publikacja jest pracą oryginalną, w której przedstawiono ocenę stężenia CXCL8 i CXCR2 oraz wybranych markerów nowotworowych i CRP w surowicy. Zbadano surowicę pochodząca od 64 chorych operowanych z powodu raka żołądka oraz 34 zdrowych ochotników, wszystkie włączone do badania osoby były dorosłe. Chorzy na raka żołądka byli starsi od grupy kontrolnej zdrowych ochotników (mediana 64 vs 51,5). W obu grupach dominowali mężczyźni. W opisie badanej grupy brakuje informacji o fazie leczenia badanych chorych, co mogłoby istotnie wpłynąć na wyniki badanych oznaczeń. Nie wiadomo czy krew do badań była pobrana przed zabiegiem operacyjnym, ewentualnie w jakim czasie od zabiegu, czy chorzy byli poddawani innymi metodami leczenia (chemioterapii lub radioterapii), czy byli w trakcie infekcji, czy mieli inne choroby współistniejące, szczególnie o charakterze zapalnym. Brakuje klarownych kryteriów włączenia i wyłączenia z badania, zarówno jeśli chodzi o chorych na raka jak i grupę kontrolną. Z tego powodu nie łatwo jest ocenić czy poziomy badanych parametrów zapalenia były związane tylko i wyłącznie z procesem nowotworowym, czy też były wyindukowane przez towarzyszącą infekcję, gorączkę, choroby współistniejące czy też stosowane leczenie. Oznaczenia w surowicy przeprowadzono metodami immunoenzymatycznymi. Wykazano, że stężenia CXCL8 oraz CXCR2 były znamienne wyższe u chorych na raka żołądka niż u osób zdrowych. Również stężenia markerów nowotworowych, a także CRP były wyższe u chorych na nowotwór. Stężenia CXCL8, CRP, CEA oraz Ca19-9 były wyższe u chorych z wyższym stopniem zaawansowania choroby oraz w stadium N3 – z obecnością przerzutów do węzłów

chłonnych. Stężenia CRP były wyższe u chorych z przerzutami odległymi. Stężenie CXCL8 korelowało ze stężeniem CXCR2, CA19-9 i CRP. Czułość diagnostyczna CXCL8 wynosiła 67% a CXCR2 63%. Przedstawiona w niniejszej pracy charakterystyka wybranych markerów/mediatorów stanu zapalnego wymaga weryfikacji poprzez zestawienie jej z danymi klinicznymi, wynikami innych badań laboratoryjnych. Pracę kończą 4 wnioski. Autorka sugeruje, że CXCL8 oraz CXCR2 odgrywają rolę w rozwoju nowotworu, choć wyniki pracy nie są mocną podstawą do wyciągnięcia tego typu wniosku. Badane chemokiny są mediatorami bardzo niespecyficznymi, biorącymi udział w każdym procesie, w który zaangażowany jest układ odpornościowy i nie posiadamy dowodów naukowych, że w jakiś szczególny sposób są powiązane właśnie z rakiem żołądka. Podobnie zresztą jak CRP, wysoce nieswoisty marker stanów zapalnych. Wyniki pracy również nie uzasadniają sugestii iż badane chemokiny mogą służyć jako marker nowotworowy. Czułość badanych testów, poniżej 70% wyklucza użyteczność takich markerów do rozpoznawania danej choroby. W pracy nie badano również swoistości testów, co więcej, można przypuszczać, że ze względu na niespecyficzne działanie badanych chemokin, swoistość takich testów byłaby niska. Tematyka pracy – poszukiwanie nowych wskaźników biologicznych pozwalających na wczesne diagnozowanie i różnicowanie raka żołądka jest istotnym tematem badań. Niestety oznaczenia CXCL8 oraz CXCR2 nie okazały się przydatne w rozpoznawaniu raka, ani w ocenie stopnia zaawansowania choroby. Należy jednak podkreślić, że nie każda praca naukowa musi się skończyć potwierdzeniem badanej tezy. Ważne jest samo stawianie pytań i poszukiwanie na nie odpowiedzi. W tym zakresie praca doktorska spełniła oczekiwania.

W posumowaniu oceny pracy lek med. Elżbiety Pawluczuk pt: "Znaczenie wybranych chemokin i ich specyficznych receptorów w raku żołądka" pragnę podkreślić, iż praca stanowi oryginalny, samodzielny dorobek naukowy Doktorantki. Przedstawiona do oceny praca doktorska niewątpliwie zachęca do stawiania dalszych pytań dotyczących opisywanego zagadnienia a wyniki pracy warte są wnikliwej dyskusji w środowisku naukowym.

Stwierdzam, że praca lek med. Elżbiety Pawluczuk pt: "Znaczenie wybranych chemokin i ich specyficznych receptorów w raku żołądka" odpowiada kryteriom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych.

Przedstawiam zatem Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie lek med. Elżbiety Pawluczuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab n. med. Urszula Demkow

