

Dr hab. med. Cezary Piwkowski, Prof. UMP.
Klinika Torakochirurgii
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Poznań, 29.12.2023

Recenzja

Rozprawy doktorskiej mgr Michaliny Kryszczuk na temat „Ocena statusu mutacyjnego genów układu NRF2-KEAP1 u chorych na operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z regionu północno-wschodniej Polski”

Promotor: Prof. dr hab. Jacek Nikliński

Promotor pomocniczy: dr Oksana Kowalczyk

Przedstawiona do oceny praca ma charakter monografii i typowy dla rozprawy doktorskiej układ. Składa się ze 65 stron maszynopisu w tym: wstępu, celu i założeń pracy, materiału i metody, wyników, dyskusji i wniosków. W swojej pracy autorka powołała się na 191 pozycji piśmiennictwa oraz dołączyła dokumentację graficzną uzyskanych wyników w postaci 23 rycin i 6 tabel. Do pracy dołączone jest streszczenie w języku polskim i angielskim. Praca spełnia wszystkie wymogi formalne rozprawy doktorskiej.

Doktorantka w swojej pracy podejmuje bardzo ciekawy z punktu widzenia onkologicznego temat pogłębionej genetycznie diagnostyki raka płuca, a w szczególności stosunkowo rzadko ocenianej częstości występowania mutacji genów NRF2 i KEAP1 w niedrobnokomórkowym raku płuca .

Rak płuca jest nowotworem odpowiedzialnym za największą liczbę zgonów związanych z chorobami nowotworowymi w Polsce i na świecie, zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet. Rocznie w Polsce z powodu raka płuc, z których ponad 80% stanowi grupa raków niedrobnokomórkowych płuca, umiera ponad 25000 osób. Głównymi czynnikami wpływającymi na tak złe wyniki leczenia tego nowotworu to przede wszystkim znacznie opóźniona diagnostyka wynikająca ze skąpoobjawowego przebiegu choroby w jej wczesnym etapie zaawansowania, czyli w okresie o największych możliwościach skutecznego leczenia w tym leczenia chirurgicznego oraz złożona biologia tego nowotworu. Stąd prowadzonych jest wiele badań klinicznych i eksperymentalnych analizujących możliwości wykorzystania różnych czynników, które mogłyby doprowadzić do poprawy wyników leczenia we wszystkich stopniach zaawansowania choroby.

Jedną z najbardziej dynamicznie rozwijających się dziedzin we współczesnej onkologii to badania genetyczne analizujące obecność różnych mutacji w komórkach nowotworowych,

które mogą mieć wpływ na rokowanie lub leczenie. Właśnie badania genetyczne a konkretnie ocena mutacji z obrębie genów NRF2-KEAP1 w Komórkach niedrobnokomórkowego raka płuc stanowi temat recenzowanej rozprawy doktorskiej

We wstępie pracy zostały skrótkowo omówiona ogólna charakterystyka niedrobnokomórkowego raka płuca oraz podłoże genetyczne rozwoju tego nowotworu. Szeroko przedstawiono charakterystykę i działanie białka NRF2, jego budowę i wielopoziomowe mechanizmy regulacji aktywności tego białka ze szczególnym uwzględnieniem białka regulującego KEAP1.

W osobnym podrozdziale Doktorantka omawia biologiczne funkcje białka NRF2, które przy zachowaniu prawidłowego poziomu aktywności w warunkach fizjologicznych odpowiada za istotny mechanizm protekcyjny w homeostazie komórkowej zapobiegający konsekwencjom głównie stresu oksydacyjnego. Dodatkowo omówiła jego rolę ochronną w stanach zapalnych i w utrzymaniu równowagi redoks. Bardzo ważnym problemem w związku z tematem rozprawy było dokładne omówienie roli NRF2 w stanach patologicznych w tym nowotworach, kiedy to zwiększenie aktywności tego białka w wyniku analizowanych mutacji może wpływać na szybszy rozwój nowotworu czy powodować większą oporność na zastosowaną chemioterapię.

W swojej pracy autorka postawiła sobie jeden jasno sprecyzowany cel:

1. Oszacowanie częstości występowania znanych mutacji aktywujących białko NRF2 i inaktywujących białko KEAP1 u pacjentów operowanych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca z regionu północno-wschodniego.

Badaniem objęto materiał z 88 guzów usuniętych od 88 chorych, operowanych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca w Klinice Klatki Piersiowej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku. Wszyscy pacjenci byli poddani radykalnej resekcji raka płuc w stopniu zaawansowania od I do IIIA. Próbkami bezpośrednio po pobraniu z guza były mrożone w temp -80°C . Mutacje były wykrywane metodą konwencjonalnego sekwencjonowania terminacji łańcucha i z użyciem programu bioinformatycznego BLAST na eksonach 2 NFE2L2 i 1-5 KEAP1. Jako torakochirurg nie mam uwag co do zastosowanej metodologii ze względu na brak kompetencji w tym zakresie.

Uzyskane przez Doktorantkę wyniki badań znalazły odzwierciedlenie w pięciu szczegółowych wnioskach, w których autorka stwierdza: wykrycie mutacji patologicznych w genach NFE2L2 i KEAP1 stwierdzono w 9 przypadkach (10%), wśród wykrytych mutacji dominowały substytucję typu zmiany sensu (8 z 9), podobnie patogenność wariantu sekwencji stwierdzono w 8 próbkach na 9. Zarówno częstość wystąpienia mutacji jak i ich patogeniczne warianty były stwierdzano w większości w obrębie genu KEAP1 i wyniosły odpowiednio 7 i 5 przypadków.

Dyskusja została przeprowadzona rzeczowo choć oszczędnie w oparciu o prawidłowo dobrane współczesne piśmiennictwo i odnosi się do uzyskanych wyników badania.

Po dokładnym przeczytaniu pracy mam kilka uwag i pytań do doktoranta:

Jak należałoby rozumieć odniesienie zawarte w tytule pracy się do regionu północno-wschodniego Polski? Czy wiąże się to może z jakimiś potencjalnymi różnicami regionalnymi w częstości występowania badanych mutacji?

W nawiązaniu to postawionej przez Doktorantkę tezy, że względnie niski odsetek potwierdzonych mutacji w badanym materiale (10%) może się wiązać ze stopniem zaawansowania choroby to czy była przeprowadzona analiza częstości wystąpienia tych mutacji w zależności od stopnia zaawansowania raka w badanej grupie chorych? Czy był jakiś związek pomiędzy wystąpieniem badanych mutacji a wielkością guza?

Czy badano wpływ wystąpienia mutacji genów NRF2 i KEAP1 na przebieg choroby w badanej grupie chorych?

Jeżeli chodzi o stronę edytorską pracy to drobne niedociągnięcia językowe czy stylistyczne są zauważalne. Brak mi było zamieszczenia listy skrótów i akronimów użytych w pracy, które znacząco ułatwiają jej recenzję stanowiąc użyteczny dla czytelnika odnośnik do tekstu. Powyższe uwagi nie obniżają w żadnym wypadku wartości merytorycznej pracy, a mogą być przydatne podczas ewentualnej publikacji pracy.

Podsumowując oceniam prace pozytywnie i stwierdzam, że rozprawa doktorska na temat „Ocena statusu mutacyjnego genów układu NRF2-KEAP1 u chorych na operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z regionu północno-wschodniej Polski” spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim w tym warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2022 r. poz. 574)

W związku z powyższym wnoszę do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie mgr Michaliny Kryszczuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. med. Cezary Piwkowski, Prof. UMP

