

Prof. Przemysław Oszukowski

Łódź, 07.03.2022. roku

93 – 545 Łódź, ul. Wiwulskiego 13 A m. 21

Kierownik Kliniki Położnictwa i Perinatologii

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik Bloku Porodowego

Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

93 – 545 Łódź, ul. Rzgowska 281/289

mail; oszukowskip@gmail.com

tel. 601 288 325

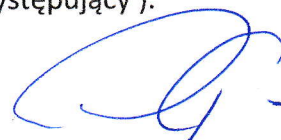
Recenzja

rozprawy doktorskiej lekarza Roberta Kielbasińskiego „Zmiany wzorca ekspresji genów kodujących wybrane adipokiny i czynniki prozapalne w raku endometrium ”.

Rak endometrium jest najczęściej występującym nowotworem narządu rodowego u kobiet. Czynniki ryzyka raka endometrium to wydłużenie czasu życia kobiet, otyłość, cukrzyca, choroby metaboliczne, wczesne rozpoczęcie miesiączkowania, późna menopauza, PCOS, wysoki status socjoekonomiczny, oraz skażenie środowiska. Największa zachorowalność występuje pomiędzy sześćdziesiątym a siedemdziesiątym rokiem życia, a wyjątkowo (w około 4 %) pojawia się przed 40 – tym rokiem życia.

Rak endometrium występuje w dwóch postaciach histopatologicznych; typ I – endometrioidalny (estrogenozależny) i typ II – nieendometrioidalny (estrogeniezależny).

Obserwuje się 3 stopnie zróżnicowania histopatologicznego: G1 – wysokozróżnicowany, G2 – średnierzóżnicowany i G3 – niskozróżnicowany (najczęściej występujący).



Do badań przedklinicznych cytotoksyczności nowych leków przeciwnowotworowych wykorzystuje się modelowe hodowle komórkowe; linia Ishikawa – fenotypowo odpowiadająca komórkom nowotworowym histopatologicznego zróżnicowania G1, linie EC-1-A i HEC-1-B fenotypowo odpowiadające histopatologicznemu zróżnicowaniu G2 i linia KLE odpowiadająca zróżnicowaniu histopatologicznemu G3.

Dużą rolę w rozwoju nowotworów, w tym i raka endometrium, odgrywają cytokiny, które mogą wykazywać działanie zarówno przeciwnowotworowe jak i mogą promować angiogenezę co sprzyja powstawaniu przerzutów. Szczególną rolę w proliferacji komórek nowotworowych przypisuje się leptynie. Zauważono, że wraz ze wzrostem BMI rośnie ryzyko rozwoju raka endometrium.

Jednym z podstawowych leków w leczeniu raka endometrium jest cisplatyna, chociaż wyniki badań skuteczności chemioterapii w różnym układzie lekowym nie są jednoznaczne.

Celem pracy była ocena zmian wzorca ekspresji genów kodujących wybrane adipokiny i czynniki prozapalne w hodowli komórkowej raka endometrium linii Ishikawa eksponowanej na działanie cisplatyny w porównaniu do hodowli kontrolnej. Dodatkowo postawiono dwa zadania badawcze:

1. Ocena cytotoksyczności cisplatyny względem komórek raka trzonu macicy w porównaniu do hodowli nietraktowanej lekiem (kontrola)
2. Poszukiwanie korelacji pomiędzy ekspresją wybranych genów na poziomie transkryptonu i proteomu.

Doktorant postanowił zweryfikować 4 hipotezy badawcze:

1. Cisplatyna charakteryzuje się efektem cytotoksycznym wobec komórek raka endometrium linii Ishikawa w zależności od dawki i czasu ekspozycji komórek na lek.
2. Cisplatyna wpływa na ekspresję wybranych genów kodujących czynniki prozapalne w hodowli raka endometrium linii Ishikawa.
3. Cisplatyna wpływa na profil ekspresji genów kodujących wybrane adipokiny w hodowli raka endometrium linii Ishikawa.



4. Istnieje zależność pomiędzy profilem ekspresji genów kodujących czynniki prozapalne i adipokiny

Rozprawa ma układ standardowy. Jest 87 stronicowym wydrukiem komputerowym, Składa się z 7 rozdziałów: wstępu, celu pracy i hipotez badawczych, materiału i metody, wyników, dyskusji, wniosków i piśmiennictwa.

We wstępie Doktorant szeroko opisuje mechanizmy regulujące rozwój raka endometrium. Cele badawcze jasno określone. Badania laboratoryjne wykonane starannie. Zastosowano prawidłowe testy statystyczne.

W dyskusji autor porównał swoje rezultaty badań z wynikami innych badaczy.

Na podstawie przeprowadzonej analizy Doktorant zaprezentował pięć wniosków, które w pełni odpowiadają na postawione cele:

1. Potwierdzono, że cisplatyna wywiera cytotoksyczny efekt względem komórek raka endometrium linii Ishikawa, a stężenie 5 μ M cisplatyny odpowiada IC 50.
2. Potwierdzono wpływ cisplatyny na profil ekspresji LEP, ADP, IL-6, JAK2, STAT3, TNF – α na poziomie transkrypcji i proteomu.
3. Potwierdzono ten sam kierunek wzorca ekspresji na poziomie mRNA i białka dla LEP, ADP, IL-6, JAK2, STAT3 i odmienny dla TNF – α , co może sugerować udział cząsteczek miRNA w regulacji jego ekspresji.
4. Stwierdzono występowanie silnych korelacji pomiędzy profilem ekspresji ocenianych czynników prozapalnych i adipokin.
5. Zmiany wzorca ekspresji LEP, ADP, IL-6, JAK2, STAT3, TNF – α mogą być wykorzystane jako potencjalne markery molekularne w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie cisplatyną w raku endometrium w stopniu histopatologicznego zaawansowania G1.



Doktorant wykorzystał 160 pozycji nowoczesnego piśmiennictwa. Docenił wkład polskich badaczy w rozwój wiedzy o biologii raka endometrium odwołując się często do ich dokonań.

Gratuluje Panu prof. Dariuszowi Boroniowi i lekarzowi Robertowi Kiełbasińskiemu podjęcia tematu bardzo trudnego, o dużym znaczeniu praktycznym dla badań nad nowymi schematami leczenia onkologicznego

Podsumowując całość rozprawy stwierdzam, że rozprawa doktorska lekarza Roberta Kiełbasińskiego to oryginalne rozwiązanie poważnego problemu naukowego. Doktorant wykazał się odpowiednią wiedzą teoretyczną i praktyczną w dziedzinie onkologii ginekologicznej oraz umiejętnością samodzielnego prowadzenia badań naukowych. Recenzowana rozprawa doktorska jest oryginalnym rozwiązaniem, precyzyjnie sformułowanego problemu naukowego.

Rozprawa doktorska lekarza Roberta Kiełbasińskiego spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o 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 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (dz. U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.).

Pozwalam sobie zatem złożyć wniosek, do Wysokiej Rady Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego o dopuszczenie rozprawy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na bardzo dobrą realizację projektu badania oraz praktyczne znaczenie wyników pracy proponuję rozprawę wyróżnić.

Prof. dr hab. n. med.
Przemysław Oszukowski
specjalista położnictwa, ginekologii
i perinatologii
6475424