

Recenzja pozytywne
Wzrost o wypracowaniu -
Pracownik
Wydziału Lekarskiego
ds. Nauki
Marlena Budek

Prof. dr hab. Agata Stanek

prof. dr hab. Małgorzata Pawłowska Bytom, 25.05.2023

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych,

Angiologii i Medycyny Fizykalnej

Śląski Uniwersytet Medyczny

Wydział Nauk Medycznych w Zabrze

ul. Batorego 15

41-902 Bytom

**Ocena rozprawy doktorskiej mgr Marleny BUDEK
pt. „Ocena zależności między melatoniną, sekrecją wybranych
adipokin, a wykładnikami stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego
w przebiegu nowotworów neuroendokrynych. Nowe, potencjalne
markery diagnostyczne”**

Promotor: Dr hab. n. med. Karolina Szewczyk-Golec, prof. UMK

Podstawę opracowania recenzji przez mnie stanowi otrzymane pismo Przewodniczącej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne nr LADL.5201.1624.2023 z dnia 16.05.2023 i przekazana rozprawa doktorska.

Pomimo znacznego postępu metod diagnostycznych w medycynie nowotwory neuroendokryne nadal sprawiają trudności diagnostyczne. Niska ich częstość występowania (ok. 2% nowotworów złośliwych), heterogenność guza oraz niespecyficzny obraz kliniczny często utrudniają ich rozpoznanie. Stąd wybór tematu pracy Doktorantki uważam za ważny i w pełni uzasadniony.

Praca napisana jest poprawnie pod względem formalno - językowym, stylistycznym i interpunkcji. Zawiera ona typowe rozdziały charakterystyczne dla pracy doktorskiej. Składa się ze wstępu, części przeglądowej, szczegółowego określenia celu pracy, części omawiającej materiał i metody badania, wyników, dyskusji, podsumowania, wniosków, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz spisu tabeli rycin, przeglądu piśmiennictwa oraz zgody komisji bioetycznej. Proporcje na poszczególne rozdziały zostały należycie wyważone.

We „Wstępie” Doktorantka wyczerpująco przedstawił aktualne dane na temat nowotworów neuroendokrynych. Z kolei w części przeglądowej mgr Marlena BUDEK omówiła rolę stanu zapalnego, stresu oksydacyjnego, endokrynną funkcję tkanki tłuszczowej i jej rolę w stanie zapalnym w otyłości, w stresie oksydacyjnym oraz wpływ otyłości na nowotworzenie.

Celem rozprawy doktorskiej była identyfikacja potencjalnych, nowych markerów diagnostycznych dla NENs o różnej lokalizacji.

Doktorantka wyznaczyła następujące cele szczegółowe :

- określenie wpływu stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego, regulacji metabolizmu węglowodanów i funkcji endokrynej tkanki tłuszczowej na etapie rozpoznania NENs o różnej lokalizacji,
- ocena niedoborów melatoniny w przebiegu NENs o różnej lokalizacji,
- określenie korelacji między stężeniem chromograniny A a wybranymi adipokinami, wykładnikami stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego we krwi pacjentów z NENs o różnej lokalizacji,
- identyfikacja potencjalnych nowych biomarkerów przydatnych w diagnostyce NENs o różnej lokalizacji oraz wyznaczenie parametrów o najwyższej czułości,
- określenie prawdopodobieństwa wystąpienia choroby na podstawie badanych parametrów.

Rozdział „Materiał i metody” zawiera wszelkie konieczne informacje niezbędne dla zorientowania się w sposobie przeprowadzania badania. Doktorantka zastosowała odpowiednie i nowoczesne metody diagnostyczne gwarantujące rzetelność uzyskanych wyników.

Projekt badań został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną przy Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy UMK w Toruniu: KB 423/2020.

Badaniem zostało objętych 86 pacjentów z rozpoznaniem NENs, którzy byli pacjentami Centrum Onkologii im. Prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy. Pacjentów podzielono ze względu na lokalizację guza: trzustka – pNENs (n=22), przewód pokarmowy – GI-NENs (n=34), płuco – LNENs (n=12), inna lokalizacja – o-NENs (n=18). Grupę kontrolną stanowiło 35 osób zdrowych. Kryteria wykluczenia pacjentów z NENs obejmowały inne nowotwory i choroby ostre i przewlekłe, natomiast osoby z grupy kontrolnej wykluczała z badania obecność chorób ostrych i przewlekłych (nowotwór, cukrzyca, otyłość), zaburzenia autoimmunologiczne i kardiometaboliczne.

Uzyskane wyniki poddane zostały właściwie dobranej i przeprowadzonej analizie statystycznej. Wyniki badań zostały przedstawione w postaci starannego opracowania z wykorzystaniem tabel i rycin wraz z ich szczegółowym omówieniem. Praca jest przejrzysta i umożliwia pełną interpretację uzyskanych rezultatów. Należy podkreślić, że zaplanowanie oraz przeprowadzenie badań, a także analiza oraz interpretacja uzyskanych wyników wymagało dużej wiedzy w tym zakresie, z czego Doktorantka wywiązała się wzorowo.

Uzyskane przez Doktorantkę wyniki są interesujące i ważne, zarówno ze względów poznawczych, jak i dla praktyki klinicznej pozwalając zidentyfikować parametry o

większej czułości niż poziom chromograniny A, które mogłyby uczestniczyć w procesie diagnostycznym, a być może również rokowniczym lub terapeutycznym w przypadku nowotworów neuroendokrynych.

Zaobserwowano wzrost stężenia MDA w osoczu krwi pacjentów z NENs bez względu na lokalizację, a w przypadku stężenia MDA w erytrocytach istotna zmiana dotyczyła NENs płuca oraz innych lokalizacji w porównaniu z grupą kontrolną. Aktywność SOD zmniejszyła się istotnie we wszystkich grupach badanych w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast nie odnotowano takich zmian w przypadku CAT. Aktywność GPx zwiększyła się znacząco w NENs trzustki, natomiast w NENs przewodu pokarmowego jej aktywność uległa obniżeniu w porównaniu z grupą kontrolną.

Natomiast stężenie melatoniny było istotnie niższe we wszystkich grupach NENs. W przypadku parametrów diabetologicznych różnice istotne statystycznie w grupie pacjentów z NENs dotyczyły stężenia glukozozależnego peptydu insulinotropowego (GIP), insuliny, glukagonu oraz inhibitora aktywatora plazminogenu 1 w porównaniu z grupą kontrolną. Obserwowano również obniżone stężenie greliny w grupie pacjentów z NENs płuc.

Natomiast wśród badanych adipokin odnotowano wzrost stężenia wisfatyny oraz spadek stężenia rezystyny we wszystkich lokalizacjach NENs w porównaniu z grupą kontrolną. Stężenie omentyny-1 wzrosło we wszystkich grupach poza NENs o innej lokalizacji, natomiast poziom leptyny wykazał różnicę wyłącznie w przypadku grupy pacjentów z NENs o innej lokalizacji. Stężenie chromograniny A było istotnie statystycznie wyższe w przypadku NENs trzustki oraz płuca.

Wśród parametrów stanu zapalnego o istotnym statystycznie wzroście stężenia we wszystkich grupach badanych w odniesieniu do grupy kontrolnej wyróżnia się skórna chemokina przyciągająca limfocyty, eotaksynę, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, czynnik stymulujący tworzenie granulocytów i makrofagów, onkogen regulowany wzrostem, czynnik wzrostu hepatocytów, interferon IFN- α 2 oraz IFN- γ , interleukiny: IL-1 α , IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-2R α , IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, IL-17A, a także czynnik hamujący białaczkę, białko chemotaktyczne monocytów 1, białko chemotaktyczne monocytów 3, czynnik stymulujący tworzenie kolonii makrofagów, czynnik hamujący migrację makrofagów, monokina indukowana przez interferon γ , czynnik wzrostu nerwów β , czynnik regulowany przez aktywację, ekspresja i wydzielanie przez prawidłowe limfocyty T, czynnik komórek macierzystych, czynnik wzrostu komórek macierzystych, czynnik martwicy nowotworu α , czynnik wzrostu śródbłonna naczyń, natomiast spadek stężenia dotyczył czynnika martwicy nowotworu β oraz płytkopochodnego czynnika wzrostu w porównaniu z grupą kontrolną. Brak zmian istotnych statystycznie we wszystkich grupach badanych pacjentów dotyczył IL-13 oraz indukowanego interferonem γ białko 10kDa. Ponadto wykazano, iż istnieje dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem chromograniny A, a takimi parametrami stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego, jak

GPx, glukagonopodobny peptyd 1, czynnik stymulujący tworzenie kolonii makrofagów, czynnik stymulujący tworzenie granulocytów i makrofagów, czynnik wzrostu komórek macierzystych β , czynnik wzrostu hepatocytów,, - onkogen regulowany wzrostem α , interferon γ , IL-1 α , IL2R α , IL-5, IL-9, indukowane interferonem γ białko 10kDa, makrofagowe białko zapalne 1 β , czynnika martwicy nowotworu β , glukagon, leptyna, wisfatyna, natomiast w sposób ujemny z tą zmienną korelowała jedynie omentyna-1.

Należy podkreślić, że wyznaczony wzór predykcji dla NENs z zastosowaniem oznaczania stężenia onkogenu regulowanego wzrostem α (GRO- α) i czynnika martwicy nowotworów β (TNF- β) pozwala na potwierdzenie lub wykluczenie tych nowotworów z dokładnością 94,5%.

Z obowiązku recenzenta podaję również moje uwagi krytyczne, które nie wpływają na wysoką wartość pracy:

- Należałoby sformułować cel główny pracy jako identyfikacja potencjalnych, nowych markerów diagnostycznych dla NENs o różnej lokalizacji
- We wnioskach powinno unikać się używania skrótów
- Niektóre pozycje piśmiennictwa są niekompletne -brakuje np. stron

Ponieważ wyniki pracy mogą mieć szerokie implikacje w praktyce klinicznej, proszę Doktorantkę w czasie publicznej obrony o:

- przedyskutowanie dalszych kroków dotyczących weryfikacji i walidacji uzyskanych wyników
- Czy Doktorantka dostrzega jakieś ograniczenia uzyskanych wyników?

Rzeczowa i kreatywna oraz wszechstronna dyskusja szeroko omawia uzyskane wyniki w zestawieniu z rezultatami innych badaczy zaangażowanych w tę problematykę oraz bogata jest w przemyślenia o znaczeniu praktycznym.

Wnioski wynikają ściśle z przeprowadzonych badań i w pełni korelują z postawionymi celami pracy. Aczkolwiek brakuje mi wniosku głównego podsumowującego.

Przegląd piśmiennictwa opracowany został w oparciu o 686 pozycje literaturowe dobrze dobrane i zacytowane, w większości z ostatnich lat. Doktorantka posiada dużą znajomość literatury przedmiotu.

Przystępując do oceny całości stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Marleny BUDEK stanowi wartościowy i nowatorski dorobek naukowy. Przedstawione uwagi krytyczne wyrażone w niniejszej recenzji nie wpływają na moją wysoką ocenę rezultatów przedstawionych w pracy. Rozprawa posiada nowatorski i praktyczny charakter, wnosząc istotne informacje na temat nowych markerów, które mogą być

pomocne w procesie diagnostycznym, a być może również rokowniczym lub terapeutycznym w przypadku nowotworów neuroendokrynych. Praca jest spójna, poprowadzona logicznie z bardzo szerokim tłem aktualnej wiedzy, bardzo dobrym warształtem laboratoryjnym. Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr Marleny BUDEK spełnia warunki określone art.187 ustawy z dnia 20.07.2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2022 poz.574), w związku z czym zwracam się zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o przyjęcie dysertacji pt. „Ocena zależności między melatoniną, sekrecją wybranych adipokin, a wykładnikami stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego w przebiegu nowotworów neuroendokrynych. Nowe, potencjalne markery diagnostyczne” jako rozprawy doktorskiej, dopuszczenie jej Autorki do dalszych etapów przewodu na stopień doktora nauk o zdrowiu oraz wyróżnienie powyższej rozprawy doktorskiej.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Lau S', written in a cursive style.