Recenzje przyjmuje
Prodziekan
Wydziału Lekarskiego
ds. Nauki
prof. dr hab. Małgorzata Pawłowska

Gdańsk, 19.09.2023

Prof. dr hab. Ewa Iżycka-Świeszewska
Zakład Patologii i Neuropatologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
eczis@gumed.edu.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Martyny Parol- Kulczyk pt. „Znaczenie prognostyczne wybranych czynników tkankowych zaangażowanych w przejście epitelialno- mezenchymalne w raku prostaty"

Promotor prof. dr hab. med. Dariusz Grzanka

Rak prostaty stanowi istotny problem kliniczny i społeczny ze względu na wzrastające występowanie tego nowotworu. Z powodu heterogenności raka stercza pod względem pato- klinicznym, istnieją trudności w prognozowaniu u wielu chorych i optymalizacji terapii u części pacjentów. Rak prostaty w stadium zaawansowanym daje przede wszystkim przerzuty do kości, które mogą być wykryte w momencie pierwotnej diagnozy lub rozwijają się później, także w fazie lekooporności. W fazie rozsiewu występować mogą też przerzuty do innych narządów. Mechanizmy związane z przerzutowaniem nowotworów są złożone i wieloetapowe, stanowią od lat obszar badań w onkologii klinicznej i ekperymentalnej. Jednym z procesów - etapów odpowiedzialnych za przerzutowanie jest tzw. przejście epitelialno-mezenchymalne (EMT). Wynikiem przemian biochemicznych leżących u podstaw tego procesu jest pozbawienie komórek nowotworowych łączności z innymi komórkami, zwiększenie mobilności i uzyskanie zdolności do migracji, inwazyjności i przerzutowania. Proces EMT jest regulowany poprzez pewne szlaki sygnałowe, zmiany ekspresji wybranych białek i molekularne mechanizmy, włączając modulujące profile ekspresji określonych microRNA. Dotychczasowe opracowania dotyczące szerokiego zagadnienia mechanizmów EMT w raku stercza i procesie metastatycznym ujawniają potencjał prognostyczny i aplikacyjny kliniczny pewnych zaangażowanych w nim biomarkerów. Badania doktorskie mgr M. Parol- Kulczyk wpisują się zatem w

nowy i dynamicznie rozwijający się obszar badawczy poszukiwania wskaźników EMT, stadium metastatycznego i powiązanych z nimi potencjalnych celów terapeutycznych.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska mgr Martyny Parol- Kulczyk posiada formę typową dla prac opartych o cykl publikacji. Układ i proporcje co do objętości poszczególnych rozdziałów są właściwe. Spis treści monografii jest szczegółowy i wyczerpujący, z właściwymi odnośnikami do stron. Umieszczone są też oświadczenia współautorów oraz zgoda Komisji Bioetycznej UM Kopernika w Toruniu CM im L. Rydygiera w Bydgoszczy nr KB 248/2019 na badania pt. „ Nowe markery w prognozowaniu przebiegu klinicznego nowotworów prostaty".

Artykuły wchodzące w skład rozprawy doktorskiej opublikowano w latach 2021 - 2022 w recenzowanych zagranicznych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Prace mają łączną wartość 300 punktów ministerialnych, a łączny IF wynosi 16,126.

Rozprawa napisana jest z zachowaniem płynności tekstu i przejrzystości prezentowanych danych. Wprowadzenie liczy 15 stron, podzielone jest na krótkie podrozdziały, w których zarysowana jest problematyka i uzasadnienie prowadzonych badań. Doktorantka streszcza zagadnienia pato- kliniczne raka stercza i szczegółowo odnosi się do aspektów przejścia epitelialno- mezenchymalnego w nowotworach, a zwłaszcza raku prostaty. Charakteryzuje mechanizmy tej tranzycji z uwzględnieniem badanych przez siebie elementów, czynników tkankowych i molekularnych.

Cele pracy doktorskiej mgr Martyna Parol- Kulczyk sformułowała jasno w trzech punktach. Stanowiło je określenie na podstawie meta-analizy opublikowanych danych związków wybranych cząsteczek miRNA w raku prostaty a danymi pato-klinicznymi oraz określenie roli i zależności ekspresji białek MIF, SOX-4, B-katenina, E-kadheryna, SDF-1, CXCR4 i CXCR7 w kontekście przejścia epitelialno-mezenchymalnego i przebiegu klinicznego raka prostaty.

W pierwszym artykule: Parol M, Gzil A, Bodnar M, Grzanka D. Systematic review and meta-analysis of the prognostic significance of microRNAs related to metastatic and EMT process among prostate cancer patients. J Transl Med. 2021,

Doktorantka ze współautorami, przeprowadziła metaanalizę w oparciu o 13 publikacji, wybranych spośród 289 artykułów z lat 2010-19 dotyczących mirNA: miR-410-3p, MiR-573, mir-3622a, miR-301a, miR-466, miR-503, miR-203, miR-210-3p, miR-802, miR-543, miR-132, miR-212, miR-409-3p, miR-409-5p i miR-141-3p. Mgr Parol-Kulczyk analizowała związki pomiędzy profilami ekspresji miRNA i cechami pato- klinicznymi guzów, obecnością przerzutów i ich podgrup lokalizacyjnych oraz szlakami regulatorowymi dla miRNA związanymi z procesem EMT w raku prostaty. Dokonana metaanaliza ujawniła związki pomiędzy pewnymi typami miRNA a obecnością przerzutów oraz potencjał diagnostyczny detekcji pewnych typów miRNA w surowicy pacjentów onkologicznych.

W drugim artykule z cyklu prac: Parol-Kulczyk M, Gzil A, Ligmanowska J, Grzanka D. Prognostic significance of SDF-1 chemokine and its receptors CXCR4 and CXCR7 involved in EMT of prostate cancer. Cytokine. 2022, Doktorantka przeprowadziła pierwsze w literaturze badania chemokiny SDF-1 i jej receptorów CXCR4 i CXCR7 w tkance stercza bez nowotworu i wycinkach z raka, w kontekście EMT. Badania wykonaną techniką mikromacierzy tkankowych (TMA), na szczegółowo pato- klinicznie scharakteryzowanym materiale. Ocena wyników reakcji immunohistochemicznych opierała się na analizie jakościowej oraz półilościowej immunoreaktywności wybranych białek z wykorzystaniem własnej zindywidualizowanej skali. Wyniki poddano kompleksowej obróbce statystycznej. Badania wykazały znamienne różnice w ekspresji badanych białek, pomiędzy tkanką nowotworową a nienowotworową, sugerując udział SDF-1 i receptorów CXCR4 i CXCR7 w transformacji nowotworowej raka prostaty.

W trzeciej publikacji: Parol-Kulczyk M, Gzil A, Maciejewska J, Bodnar M, Grzanka D. Clinicopathological significance of the EMT-related proteins and their interrelationships in prostate cancer. An immunohistochemical study. PLoS One. 2021, zaprezentowano wyniki badań immunohistochemicznych białek MIF, SOX-4, B-katenina, E- kadheryna, które zaangażowane są w przemianę epitelialno-mezenchymalną. Grupę badawczą stanowiło 85 przypadków raka stercza ze

szczegółowymi danymi histologicznymi i klinicznymi. Analizy przeprowadzono metodą TMA, z oceną odczynów immunohistochemicznych w oparciu o własną skalę, z uwzględnieniem komórkowej topografii ekspresji. Wnikliwa analiza statystyczna uzyskanych wyników badań oraz danych klinicznych została wykonana z zastosowaniem właściwych testów statystycznych. Uzyskane przez autorów wyniki wpisują się w dotychczasowe dane potwierdzające udział MIF, SOX-4, B-kateniny, E-kadheryny w procesie EMT, ujawniając dodatkowo nowe związki kliniczno-patologiczne z ich ekspresją. Istotną obserwacją jest powiązanie wysokiego poziomu jądrowej ekspresji MIF jako wskaźnika zaawansowania procesu chorobowego.

Piśmiennictwo w poszczególnych artykułach jest obszerne, liczy odpowiednio-181, 80 i 86 pozycji. Wykaz piśmiennictwa w rozprawie doktorskiej zawiera 47 najważniejszych publikacji z polskich i zagranicznych czasopism.

W części rozprawy „Podsumowanie" Autorka podkreśliła rolę podjętych przez siebie badań oraz wskazała potencjalne dalsze obszary badawcze dotyczące czynników odpowiedzialnych za regulację procesu EMT oraz zastosowanie analizowanych miRNA/ białek jako biomarkerów lub potencjalnych przyszłych celów terapeutycznych u chorych na raka prostaty.

Należy podkreślić, że badania podjęte przez Martyny Parol- Kulczyk dostarczają nowych oryginalnych wyników, posiadających implikacje w zakresie nauk podstawowych i klinicznych. Badania Doktorantki mają szczególną wartość poznawczą ze względu na kompleksowość analiz tkankowych, i opracowania statystycznego. Przedstawione wyniki są spójne i istotne z punktu widzenia podjętej aktualnej problematyki badawczej. Wnioski wynikające z przeprowadzonych badań sformułowano w postaci czterech punktów, korespondujących z celami pracy.

Podsumowując stwierdzam, że całość rozprawy doktorskiej mgr Martyny Parol-Kulczyk „Znaczenie prognostyczne wybranych czynników tkankowych zaangażowanych w przejście epitelialno- mezenchymalne w raku prostaty", stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego w dziedzinie nauk medycznych, w dyscyplinie medycyna. Rozprawa ujawnia wysoką wiedzę teoretyczną kandydatki w

obszarze podjętych badań oraz umiejętności prowadzenia nowoczesnych prac naukowych.

Przedstawiona rozprawa doktorska spełnia warunki określone w Art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz.U. 2018 poz. 1668). Przedkładam zatem Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu wniosek o dopuszczenie mgr Martyny Parol- Kulczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. Ewa Iżycka-Świeszewska

spec. patomorfolog, spec. neuropatolog

1308827
prof. dr hab. Ewa Iżycka-Świeszewska
patomorfolog, neuropatolog
ul. Krysztalowa 19, 80-180 Gdańsk