



Klinika Chirurgii Kolorektalnej, Ogólnej i Onkologicznej

Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

Kliniczny Oddział Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej

Szpital Bielański im. ks. Jerzego Popiełuszki, 01-809 Warszawa, ul. Ceglowska 80

Kierownik Kliniki i Ordynator Oddziału: Prof.dr hab.n.med. Marek Szczepkowski

Tel/fax 56 90 222 ; e-mail:marek.szczepkowski@bielanski.med.pl

Warszawa, 12.08.2017.

22.08.2017.
DZIEKAN
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Prof. zw. dr hab. n. med. Jurek Olszewski

Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Piotra Zelga pt.

„Badanie polimorfizmów genów naprawy DNA systemu naprawy błędnie sparowanych zasad azotowych u pacjentów z sporadycznym rakiem jelita grubego”.

Zachorowalność na raka jelita grubego (RJG) wyraźnie wzrosła w naszym kraju na przestrzeni ostatnich 25 lat i obecnie według statystyk znajduje się wśród nowotworów na drugim miejscu zarówno pod względem zapadalności jak i śmiertelności.

Rokowanie w RJG jest poważne, a wyniki leczenia w Polsce wciąż niezadowolające. RJG stał się więc chorobą cywilizacyjną o charakterze społecznym. Jedną z najważniejszych przyczyn tego stanu rzeczy jest niedoskonała diagnostyka i zbyt późne postawienie rozpoznania a tym samym rozpoczęcie leczenia.

Również biologia tego nowotworu jest stosunkowo mało poznana, a szlaki molekularne związane z procesem karcinogenezy są przedmiotem wielu opracowań naukowych, często do dzisiaj dość ze sobą sprzecznych. Już dziś wiadomo, że w mechanizmie powstawania raka sporadycznego biorą udział zarówno czynniki środowiskowe jak i ciąg mutacji genetycznych. Teoria Fearona i Volgensteina głosi, że proces karcinogenezy definiuje się jako szereg następujących po sobie zmian w obrębie prawidłowej błony śluzowej poprzez nadmierną proliferację, która doprowadza do powstania gruczolaka, a następnie gruczolakoraka. Proces ten spowodowany jest zmianami w obrębie genów somatycznych jak i germinalnych. Z kolei utrata lub dezaktywacja tzw. genów supresorowych odpowiedzialnych za hamowanie wzrostu komórek

nowotworowych może prowadzić do niekontrolowanego rozwoju choroby nowotworowej. Inny mechanizm karcinogenezy polega na występowaniu błędów replikacji pod postacią tzw. fenotypu RER+ (Replication Error Positive), które są spowodowane mutacją linii zarodkowej (germinalnej) genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzonego DNA. Uszkodzenie to nazywane jest tzw. niestabilnością mikrosatelitarną (microsatellite instability–MSI), a więc zmiennością krótkich, wielokrotnych powtórzeń sekwencji DNA.

Choć RJG jest przez większość postrzegany, jako jedna choroba, to jednak można go podzielić na wiele heterogenicznych podtypów, wynikających z różnic w zachodzących mutacjach i zjawiskach epigenetycznych, jakie prowadzą do karcinogenezy. Obecnie wyróżnia się kilka molekularnych fenotypów RJG, które mogą występować w różnych formach niestabilności DNA, a więc CIN – niestabilność chromosomalna, MSI – niestabilność mikrosatelitarna czy CIMP czyli tzw. fenotypu metylatora wysp CpG. Obecnie szacuje się, że ponad 80% wszystkich RJG powstaje poprzez szlak CIN, pozostałe ok. 20% powstają na drodze MSI i CIMP.

Tak więc niestabilność mikrosatelitarna jest prawdopodobnie wynikiem niesprawnego działania systemu naprawy błędnie sparowanych zasad azotowych (MMR). System ten odnajduje i koryguje niekomplementarne nukleotydy wytworzone podczas replikacji DNA.

Coraz częściej w piśmiennictwie pojawiają się koncepcje, że inaktywacja określonych genów może odgrywać ważną rolę w rozwoju sporadycznego raka jelita grubego zwłaszcza tych z niestabilnością mikrosatelitarną. Z tego powodu analiza wybranych polimorfizmów genów MSH6 i PMS2 pozwoliłaby na wykrywanie zarówno guzów wykazujących niską niestabilność mikrosatelitarną (MSH6), jak i jej wysoki stopień (PMS2). Umożliwiłoby to lepszą niż do tej pory ocenę ryzyka wystąpienia i przebiegu klinicznego RJG, wynikające z różnego fenotypu klinicznego w przypadku niskiej lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej.

Lek. med. Piotr Zelga postanowił podjąć się niezwykle trudnego zadania określenia związku określonych polimorfizmów w genach MSH6 i PMS2 z występowaniem sporadycznego raka jelita grubego w polskiej populacji oraz wzajemnego związku badanych polimorfizmów z występowaniem RJG.

Praca stanowi cykl dwóch bardzo cennych publikacji, których sumaryczny IF wynosi 3,087 oraz 40 p. MNiSW. Liczy 48 stron i jest podzielona według ogólnie przyjętych schematów. Zawiera ona dwanaście ponumerowanych rozdziałów w tym rozdział 6. zawierający dwie

publikacje stanowiące podstawę merytoryczną rozprawy. Muszę przyznać, że bardzo mi się podoba, iż Doktorant umieścił rozdział, w którym krótko przedstawił swoją sylwetkę i swój dotychczasowy dorobek naukowy, który zważywszy na młody wiek Doktoranta jest bardzo imponujący. Łączny współczynnik oddziaływania prac opublikowanych to 11,292 punkty.

Cele pracy zostały sformułowane jasno i precyzyjnie.

Materiał i metodyka zostały przedstawione przejrzysto. Doktorant, w sposób nie budzący wątpliwości przedstawił metody statystyczne zastosowane w pracy. Do badania zostało zakwalifikowanych 200 chorych na resekcyjnego raka jelita grubego. W pierwszym etapie badanie dotyczyło określonego polimorfizmu genu MSH6 przeprowadzonego u 128 chorych (oraz grupy kontrolnej) i ono wykazało, że wariant G/A glu39Gly (c.116G>A) częściej występował u pacjentów z rakiem jelita grubego. Ponadto, genotyp G/A i allel A znacząco rzadziej występowały w stadium bardziej zaawansowanej choroby nowotworowej (III-IV wg TNM niż w I). Drugie badanie obejmujące oba polimorfizmy, przeprowadzone na 200 pacjentach z RJG i w grupie kontrolnej, także wskazało, że wariant G/A i allel A 116G>A MSH6 były znacznie bardziej rozpowszechnione w grupie pacjentów z RJG. Co więcej, znacząco częściej występowały one u pacjentów powyżej 60 roku życia i płci żeńskiej. Te niezwykle ciekawe obserwacje jakie poczynił Doktorant pozwalają podejrzewać także, że część sporadycznych RJG wykazuje cechy charakterystyczne dla raków uwarunkowanych rodzinnie. Być może warianty te w pewnych okolicznościach związanych z czynnikami środowiskowymi (takimi jak dieta, palenie tytoniu czy czynniki geograficzne) mogą prowadzić do wzmożonej progresji nowotworowej. Moim zdaniem niezwykle ciekawy jest wniosek nr 3 a mianowicie, że w badanej grupie chorych istnieje znamienne statystycznie istotny związek pomiędzy obecnością wariantu G/A polimorfizmu Gly39Glu (116g>A) genu MSH6 i wariantu C/C polimorfizmu IVS1-1121C>T (rs63750451) i częstszym wystąpieniem sporadycznego raka jelita grubego niż dla pojedynczego polimorfizmu. Również z tej obserwacji naukowej może płynąć praktyczny wniosek. Zdaniem Doktoranta zasadna jest dyskusja nad włączeniem oceny badanych polimorfizmów do badań przesiewowych w kierunku RJG w celu wczesnego wykrywania pacjentów posiadających „ryzykowne” warianty i objęcia ich wcześniejszym programem badań profilaktycznych.

Wnioski pracy przedstawione zostały w sposób jasny i przejrzysty i są konsekwencją poprzednich rozdziałów.

Należy zatem stwierdzić, że badania przeprowadzone przez Autora pracy doktorskiej przedłożonej mi do recenzji mają niezmiernie istotny walor naukowy jak również praktyczny. Praca ma istotne znaczenie w określeniu czynników, które w przyszłości będą miały bardzo istotne znaczenie w diagnozowaniu, prognozowaniu i personalizacji leczenia raka jelita grubego.

Doktorant nie ustrzegł się kilku błędów literowych, np. w tytule powinno być „...u pacjentów ze sporadycznym rakiem jelita grubego” a nie „...u pacjentów z sporadycznym rakiem jelita grubego” czy na str. 41, 4. wiersz od dołu powinno być „rozpowszechnione” a nie „rozpowszechniona”

Jednak powyższe uwagi nie mają wpływu na wartość merytoryczną pracy, którą oceniam bardzo wysoko.

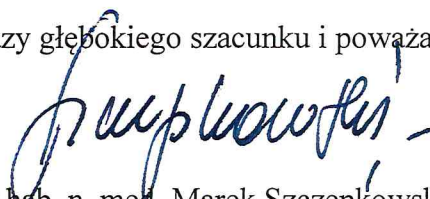
Przedstawiona mi do recenzji praca dowodzi, że Autor, lek. med. Piotr Zelga posiada odpowiednio duży zasób wiedzy oraz zdolność myślenia kategoriami naukowymi, co znalazło odzwierciedlenie w pracy.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Piotra Zelga spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.nr 65, poz. 595 z późn. zm.).

Stawiam zatem wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie niniejszej pracy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na znaczące walory poznawcze i niezwykle wysoki poziom naukowy przedstawionej mi do recenzji rozprawy uważam, że praca w pełni zasługuje na wyróżnienie.

Łączę wyrazy głębokiego szacunku i poważania



Prof. dr hab. n. med. Marek Szczepkowski