

Dr hab. med Łukasz Krokowicz

Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Onkologii Gastroenterologicznej

Uniwersytetu Medycznego im K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Ocena rozprawy doktorskiej magistra Piotra Baszuka pt. „Miedź i arsen jako markery występowania raka jelita grubego”.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska magistra Piotra Baszuka pt. „**Miedź i arsen jako markery występowania raka jelita grubego**” dotyczy niezwykle istotnego problemu jakim jest rak jelita grubego. To najczęstszy nowotwór złośliwy przewodu pokarmowego, zgodnie z przewidywaniami w 2035 roku zachoruje na niego 1,3 miliona mężczyzn i 1,08 miliona kobiet. Wysoka umieralność i zachorowalność na raka jelita grubego powoduje, że duże znaczenie mają badania naukowe mające na celu poszukiwanie nowych markerów raka jelita grubego takich jak na przykład pierwiastki występujące w organizmie. Wydaje się, że dzięki temu w przyszłości możliwe będzie ocena indywidualnego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego oraz selekcja pacjentów wymagających diagnostyki w kierunku tej choroby.

Na ryzyko zachorowania na raka jelita grubego wpływają zarówno czynniki genetyczne, jak i związane ze stylem życia, żaden jednak pojedynczy czynnik nie odpowiada za większość przypadków tej choroby.

Ze względu na specyfikę raka jelita grubego polegającą na stosunkowo długim rozwoju klinicznym oraz fakt, że pełnoobjawowe przypadki są zazwyczaj zaawansowane klinicznie, wczesna diagnostyka wymieniana jest jako jeden z głównych sposobów osiągnięcia dobrych wyników leczenia. Badania przesiewowe w kierunku wczesnego wykrywania możemy podzielić na inwazyjne (badania endoskopowe oraz obrazowe) oraz nieinwazyjne (markery). Poszukiwanie coraz to nowych markerów może mieć duże znaczenie kliniczne, ich oznaczenie jest łatwe, a podwyższony ich wynik może być jasną informacją, że pacjent będzie wymagał inwazyjnego badania jelita grubego.

Aktualnie wyróżnia się trzy (różne) molekularne fenotypy raka jelita grubego, które odzwierciedlają różne formy niestabilności DNA, takie jak niestabilność chromosomalna, niestabilność mikrosatelitarna oraz fenotyp metylatora wysp.

Magister Piotr Baszuk w swoich badaniach skupił się na ocenie korelacji stężenia mikroelementów takich jak miedź i arsen w połączeniu z analizą polimorfizmów wybranych genów mających związek z ryzykiem zachorowania jak i występowaniem nowotworów jelita grubego.

Zaproponowany przez Doktoranta temat pracy uważam za bardzo dobrze dobrany. Możliwość wczesnego wykrycia pacjentów z większym ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego może mieć bardzo duże znaczenie praktyczne i implikacje kliniczne. Uzasadnieniem wyboru tematu jest również fakt, iż magister Piotr Baszuk pracuje w Ośrodku o olbrzymim doświadczeniu w ocenie patogenezy nowotworów, ich genetycznego uwarunkowania oraz współzależności ze stężeniem mikroelementów, tj. Zakładzie Genetyki i Patomorfologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Pod względem formalnym praca doktorska opiera się o dwie publikacje:

1. „Low blood-As levels and selected genotypes appears to be promising biomarkers for occurrence of colorectal cancer in women.”

2. “Blood Copper Levels and the Occurrence of Colorectal Cancer in Poland.”

Prace zostały opublikowane w czasopismach posiadających Impact Factor, a Doktorant jest w obu pracach pierwszym Autorem. Jego wkład autorski w cykl publikacji nie budzi wątpliwości. Chciałbym również zwrócić uwagę na fakt dużego zaangażowania naukowego Doktoranta, ma On imponujący dorobek naukowy, na który składa się (zgodnie z analizą bibliometryczną biblioteki PUM) 30 prac oryginalnych z łącznym współczynnikiem Impact Factor wynoszącym 127,311 oraz 15 streszczeń zjazdowych na międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych.

Warte odnotowania jest także to, że na wykonywanie badań objętych tematyką pracy doktorskiej magister Piotr Baszuk otrzymał dofinansowanie z Narodowego Centrum Badań i Rozwoju, jest to godne podkreślenia i świadczy to o tym, że badania były od samego początku dobrze zaplanowane i przemyślane.

Przedstawione w cyklu publikacje zostały poddane szczegółowej recenzji przez niezależnych ekspertów, co wynika z wymogów stawianych czasopismom recenzowanym. Aspekty związane z metodyką badań, poprawnością metod statystycznych, prezentacją wyników czy też ich dyskusją nie wymagają więc oceny krytycznej i należy przyjąć, iż ich poprawność jest dostatecznie zweryfikowana.

Całość cyklu tworzy bardzo spójną całość, obejmuje grupę 187 pacjentów z rozpoznanym rakiem jelita grubego. Cele pracy zostały jasno określone a wyniki badań dały jasną odpowiedź na zadane wcześniej pytania.

Pierwsza praca określa związek stężenia arsenu z wystąpieniem raka jelita grubego u kobiet. Wyniki badania potwierdzają związek pomiędzy niskim stężeniem arsenu (w zakresach Q1: 0,27-0,67 $\mu\text{g/L}$) a ryzykiem wystąpienia raka jelita grubego wśród kobiet. Dalsza analiza wyników wykazała także zwiększoną częstość występowania raka jelita grubego u pacjentek w ćwiartce z niskim stężeniem arsenu (Q1: 0,27-0,67 $\mu\text{g/L}$) będących jednocześnie nosicielkami funkcyjnych polimorfizmów takich jak: *CAT* rs1001179-nonCC, *ACBCI* rs2032582-CC, *GPXI* rs1050450-CC, *CRTC3* rs12915189-nonGG.

W podgrupie mężczyzn nie zaobserwowano istotnie zwiększonej częstości występowania raka jelita grubego w zależności od stężenia arsenu we krwi, jak również stężenia arsenu we krwi w połączeniu z analizowanymi polimorfizmami oraz badanych polimorfizmów analizowanych osobno.

Druga praca to w pełni autorska analiza asocjacji występowania raka jelita grubego w zależności od stężenia miedzi we krwi. Stwierdzono, że największą liczbę przypadków raka jelita grubego zaobserwowano w ćwiartce pacjentów z najwyższymi stężeniami miedzi (Q4: 931-2043 $\mu\text{g/L}$). Wysokie stężenie miedzi we krwi związane było z ponad 12-krotnym (OR: 12,7; 95% CI :4,98-32,3; $p < 0,001$) wzrostem częstości występowania raka jelita grubego w porównaniu do ćwiartki z najniższymi wartościami stężenia miedzi we krwi (Q1: 589 $\mu\text{g/L}$ do 768 $\mu\text{g/L}$). Związek między najwyższymi stężeniami miedzi we krwi a zwiększoną częstością występowania raka jelita grubego obserwowany był zarówno w grupie kobiet, jak i mężczyzn, przy czym asocjacja ta była silniejsza u mężczyzn. Co ciekawe zaobserwowano statystycznie istotne, wyższe średnie stężenia miedzi we krwi w przypadkach raka jelita grubego będących w III-IV stadium zaawansowania klinicznego w porównaniu ze stadium I-II ($p < 0,04$) oraz w grupie raków w stadium zróżnicowania G3 w porównaniu z rakami w stadium zróżnicowania G1-G2 ($p < 0,001$). Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w średnich wartościach stężenia miedzi w zależności od obecności/braku przerzutów czy lokalizacji raka.

Autor wykazał także zwiększoną częstość występowania raka jelita grubego dla osób należących do ćwiartki z najwyższym stężeniem miedzi (Q4: 931-2043 $\mu\text{g/L}$) będących jednocześnie nosicielami funkcyjnych polimorfizmów takich jak: *ACBCI* rs2032582-

nonCC, *MT1B* rs7191779-nonGG, *CAT* rs1001179-CC, *SOD2* rs4880-nonGG, *GSTP1* rs1695-nonAA, *XRCC1* rs1799782-CC.

Przedstawione powyżej prace prezentują bardzo wysoki poziom naukowy i kliniczny. Dzięki ocenianym pracom istnieje szansa, żeby wprowadzić nowe metody badań przesiewowych w raku jelita grubego. Możliwe będzie także wyodrębnienie grupy pacjentów posiadających „ryzykowne” warianty polimorfizmu genowego, co przy ocenie stężenia arsenu i miedzi skłoni do objęcia ich wcześniejszym i bardziej szczegółowym programem badań profilaktycznych.

Podsumowując chciałbym pogratulować Doktorantowi osiągniętych wyników i formy ich przedstawienia. Analizowane zagadnienie jest bardzo istotne klinicznie w wybranej grupie pacjentów. Zostało ono kompleksowo opracowane naukowo i ma szansę być wprowadzone do badań przesiewowych prowadzonych w całym kraju. To najwyższa forma oceny przydatności przeprowadzonych badań – przełożenie ich na wymierną korzyść dla pacjentów. Prezentowane prace są pracami w pełni oryginalnymi, jednymi z pionierskich w skali światowej. Warto kontynuować prowadzone przez Doktoranta badania w celu poszerzenia badań przesiewowych w raku jelita grubego o inne mikroelementy.

Uważam, iż przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska magistra Piotra Baszuka jest jego samodzielnym dorobkiem naukowym i odpowiada wszelkim kryteriom dysertacji na stopień doktora nauk medycznych (art.13 ust.1 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).

Wobec powyższego wnioskuję do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie magistra Piotra Baszuka do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Postuluję również wyróżnienie dla ocenianej przez mnie pracy.

