



Samodzielna Pracownia Diagnostyki i Immunologii Nowotworów

Independent Laboratory of Cancer Diagnostics and Immunology

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Lublin, 18.06.2024 r.

Ocena rozprawy doktorskiej lekarza medycyny
Kaji Michalczyk ” Ocena użyteczności oznaczania białek
rokowniczych i mikroelementów w raku trzonu macicy”

Promotor: prof. dr hab. n med. Aneta Cymbaluk-Płoska

Pomorski Uniwersytet Medyczny

Rak błony śluzowej macicy należy do najczęstszych nowotworów złośliwych narządów płciowych kobiety. Najczęściej diagnozowany jest we wczesnym stadium

zaawansowania i wyniki leczenia tego nowotworu są lepsze niż w innych rakach narządu płciowego kobiet. Jednakże u około 20% chorych pomimo wczesnej diagnozy dochodzi do nawrotu nowotworu. Nowotwór ten ma dwie istotne cechy, jest hormono-zależny oraz hormono-wrażliwy. Znalazło to kliniczne zastosowanie w hormonoterapii.

Wprowadzenie badań molekularnych pozwoliło na zdefiniowanie raków endometrium o dużym ryzyku progresji i umożliwiło zastosowanie bardziej agresywnych metod leczenia tych postaci choroby. Pomimo wielu lat badań tych nowotworów, nadal nie udało się zdefiniować jej patogenezę, wprowadzić skutecznych metod prewencji, a także wprowadzić leczenia przyczynowego.

W raku endometrium stwierdzono zaburzenia w strukturze i funkcji wielu genów. Poznano nowe elementy wpływające na właściwości nowotworu, jak regulacje epigenetyczne, mikrośrodowisko guza, aktywność komórek układu immunologicznego infiltrującego nowotwór czy funkcję fibroblastów. Wyniki tych badań rozszerzyły rozumienie istoty choroby, a także zostały wykorzystane w prognozowaniu jej przebiegu. Stosunkowo mało prac koncentruje się na roli mikroelementów w powstawaniu i progresji raka endometrium. Z tego powodu uważam, że podjęcie takich badań przez Doktorantkę uważam za ważne. Rozszerzenie badań o surowicę krwi i pełną krew, a więc materiału biologicznego łatwo dostępnego zwraca uwagę na możliwość wykorzystania wyników w praktyce klinicznej.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lekarz medycyna Kaji Michalczyk „*Ocena użyteczności oznaczania białek rokowniczych i mikroelementów w raku trzonu macicy*” wpisuje się w te nowoczesne trendy badawcze. Wybór tematu badawczego oraz sposób jego realizacji jest ciekawy i świadczy o zrozumieniu problemu.

Rozprawa na stopień doktora ma składa się z: czterech prac eksperymentalnych oraz dwóch prac przeglądowych, które dobrze omawiają trudną tematykę badań. Zarówno prace eksperymentalne jak i poglądowe opublikowane zostały w czasopiśmie i znaczącym Impact Factor. Łączna punktacja wynosi 31,425. We wszystkich publikacjach Kandydatka jest pierwszym autorem.

W krótkim wstępie Doktorantka przedstawia ogólne omówienie uzasadniające przedstawienie publikacji jako prac suplementarnych stanowiących logiczną całość stanowiącą oryginalne osiągnięcie naukowe. Przedstawiono streszczenie w języku polskim i angielskim. Piśmiennictwo zamieszczone jest w poszczególnych publikacjach i obejmuje odpowiednio 161;44;67;35;63;100 pozycji anglojęzycznych bardzo

katualnych. Do rozprawy załączona jest zgoda komisji bioetycznej oraz zgody współautorów na wykorzystanie publikacji w przedstawionych тезach doktoratu.

Omówienie wyników.

Praca przeglądowa: Michalczyk K, Cymbulak-Płoska: *The role of Zinc and Cooper in gynecological malignancies* oparta jest na analizie 160 publikacji i dobrze prezentuje aktualny stan wiedzy w omawianym temacie. Za szczególnie interesującą uznaję pierwszą część poświęconą biologicznej roli omawianych pierwiastków umożliwia bowiem ona rozumienie znaczenia obserwowanych różnic w koncentracji mikroelementów w tkance prawidłowej i chorej. Część kliniczna przedstawiona w części drugiej pracy omawiająca kliniczne znaczenie mikroelementów w nowotworach narządu płciowego dobrze wprowadza w tematykę badania. To jest dobrze opracowane i dobrane wprowadzenie do własnych badań Doktorantki.

Zasadniczą część eksperymentalną rozprawy stanowią cztery publikacje:

1. Michalczyk K i wsp. *Assessment of serum Zn, Cu, Mn and Fe concentration in women with endometrial cancer and different endometrial pathologies*. *Nutrients* 2023;15;3605
2. Michalczyk K i wsp. *Assessment of cadmium(Cd) and lead(Pb) blood concentration on the risk of endometrial cancer*. *Biology* 2023;12;717
3. Michalczyk K i wsp. *Associations between metaloestrogens, GSTP1 and SLC11A2 polymorphism and the risk of endometrial cancer*. *Nutrients* 2022,14;3079
4. Michalczyk K i wsp. *Assessment of MT1A(rs11076161) MT2A(rs28366003) and MT1L(rs10636) gene polymorphism and MT2 concentration in women with endometrial pathologies*. *Nutrients* 2023,14,3079

Trzeba podkreślić, że wartość tych badań i powiązanie ich w tematyczną całość wynika także z doboru materiału, który jest we wszystkich pracach eksperymentalnych taki sam co sprawia, że wyniki są komplementarne, zaś wydzielenie osobnych grup badanych mikroelementów wynika z różnic w ich biologicznym działaniu. Badania przeprowadzono u: 25 pacjentek z mięśniakami macicy, 16 kobiet z prawidłowym endometrium, 48 polipach endometrialnych oraz 21 chorych na raka błony śluzowej macicy.

W publikacji nr 1 uzyskane wyniki odnoszono do wybranych cech klinicznych jak stan menopauzalny oraz wartości wskaźnika BMI. Za najbardziej wartościowy wniosek wynikający z badań uważam stwierdzenie zróżnicowanych stężeń mikroelementów w różnych nieprawidłowościach błony śluzowej macicy.

W pracy eksperymentalnej nr 2 oceniano stężenie Cd i Pb w pełnej krwi metodą optycznej spektrometrii. Wybór pełnej krwi jako materiału do badania jest w pełni uzasadniony, bowiem ołów kumuluje się wewnątrzkomórkowo. Za najbardziej interesującą obserwację uważam stwierdzenie, najwyższego stężenia Cd w grupie kobiet z rakiem endometrium.

W pracy eksperymentalnej nr 3 Doktoranta oceniała Zn, Cu, Fe Cr, Co, Sr, P, Mg, Cd, Ni, Mn w surowicy krwi oraz polimorfizm GSTP1 i SLC11A2. W mojej ocenie jest to najbardziej interesująca publikacja eksperymentalna w cyklu prac stanowiących rozprawę doktorską. Rak endometrium wykazuje silne powiązania patogenetyczne z działaniem estrogenów. Oceniane mikroelementy zaliczane są do grupy substancji wykazujących działanie podobne do efektów stymulacji receptora estrogenowego (*ang. Estrogen-like action*). Nie można wykluczyć, że jest to także wynik działania poza receptorowego. Uzyskane wyniki można a oryginalne osiągnięcie naukowe, bowiem pojedyncze badania tych mikroelementów przeprowadzone zostały w nowotworach piersi lub wywodzących się z nich liniach komórkowych. Ciekawym odniesieniem stężenia Cd i Ni jest odnotowanie ich powiązań z poziomami S-transferazy glutacjonu 1 i SLC11A2.

W pracy eksperymentalnej nr 4 oceniano stężenie MT2 oraz polimorfizm genów MT1A(rs 11076161), MT2A(rs 28366003) i MT1L(rs10636) oraz stężenie MT w tkance endometrium wykazującej różną, zdefiniowaną w badaniu mikroskopowym patologię, nie stwierdzając różnic w występowaniu polimorfizmu MT1A, MT2A i MT1L, niezależnie od struktury badanej tkanki. Odnotowano różnice pomiędzy stężeniem MT2 w tkance raka endometrium w porównaniu z błoną śluzową macicy niezmienioną nowotworowo. Podjęcie tych badań poprzedzone zostało wartościową publikacją przeglądową dotyczącą roli metaloproteinaz w raku endometrium, która została zamieszczona jako końcowa w prezentowanej rozprawie.

Praca poprzedzona jest krótkim wstępem, w którym Kandydatka używa slangowego języka medycznego, który nie powinien być stosowany w opracowaniu naukowym. Być może wynika to ze zbyt dosłownego tłumaczenia prac angielskich. Przedstawiam

ilustracje tej uwagi: str. „Zdecydowana większość pacjentek z rakiem trzonu macicy to pacjentki otyłością oraz *obciążeniami internistycznymi*.” Chore mają współistniejące schorzenia, które zwiększają ryzyko powikłań leczenia onkologicznego a w mowie potocznej używa się określenia „obciążenie internistyczne”, to jest przenośnia, która nie powinna być użyta obok określenia „chore z otyłością”. Str 7 „*Zmiany w poziomie stężenia....*” To jest „masło maślane”. Uważam także, że w pracy naukowej nie powinno być użyte określenie endometrium prawidłowe, bowiem z punktu widzenia, biologii, morfologii, prawidłowe jest zarówno błona śluzowa macicy wzrostowa i wydzielnicza u kobiet miesiączkujących oraz zanikowa po menopauzie. Cyklicznym przemianom endometrium towarzyszą istotne zmiany metaboliczne, które mogą wpływać na gromadzenie mikroelementów i stężenie metaloproteinaz. Także na stronie 18 użycie określenia „łagodne endometrium” jest mało precyzyjne. Te niezręczności językowe są nieliczne i nie wpływają na ocenę pozytywną rozprawy.

Dyskusja w publikacjach przeprowadzona jest ciekawie i konfrontuje uzyskane wyniki z danymi z piśmiennictwa, aczkolwiek koncentruje się głównie raku endometrium.

Przedstawione publikacje wnoszą nowe dane do dyskusji dotyczącej wieloczynnikowych uwarunkowań raka błony śluzowej macicy. Każda publikacja eksperymentalna zakończona jest wnioskami. Niestety we wnioskach prac eksperymentalnych zawarte są stwierdzenia, że poczynione obserwacje wymagają dalszych badań.

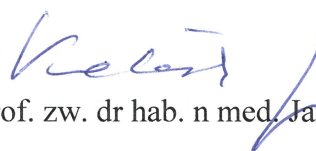
Z uwag krytycznych uważam, że tytuł jest nie adekwatny do wyników zawartych w publikacjach, bowiem liczebność grupy chorych na raka błony śluzowej trzonu macicy wynosi 21, zaś liczebność innych grup badanych znacząco ją przewyższa. Pragnę zaznaczyć, że uzyskane wyniki pozostałych grup włączonych do badania są także interesujące.

Podsumowanie:

Przedstawione nieliczne krytyczne uwagi nie wpływają na moją pozytywną ocenę wartości merytorycznej badań oraz przedstawionej rozprawy. Lekarka medycyny Kaja Michalczyk wykazała się umiejętnością planowania i przeprowadzania badań. Prawidłowo zinterpretowała wyniki i wyciągnęła wnioski. Przedstawiony cykl prac jest oryginalnym osiągnięciem Kandydatki.

Praca „*Ocena użyteczności oznaczania białek rokowniczych i mikroelementów w raku trzonu macicy*” spełnia wymogi merytoryczne i formalne stawiane rozprawom doktorskim. Wobec powyższego w oparciu o rozporządzenie MNiSW z dnia 19 stycznia 2018 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków

przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora, w związku z art. 179 ust.1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce , wnoszę do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o nadanie lekarzowi medycyny Kaji Michalczyk stopnia doktora nauk medycznych. ZE względu na wysoki współczynnik IF wnioskuję o wyróżnienie osiągnięcia naukowego stanowiącego treść rozprawy doktorskiej.



Prof. zw. dr hab. n med. Jan Kotarski