



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Zakład Medycyny Regeneracyjnej

Warszawa, 20 luty 2019 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr. Agnieszki Szala-Pozdziej

„Wybrane lektyny odporności wrodzonej i związana z nimi proteaza serynowa MASP-2 w nowotworach jajnika”

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska „Wybrane lektyny odporności wrodzonej i związana z nimi proteaza serynowa MASP-2 w nowotworach jajnika” obejmuje 224 stron maszynopisu, 6 zbiorczych Tabel, 6 zbiorczych Rycin oraz zawiera 378 aktualnych pozycji piśmiennictwa. Układ pracy w pełni odpowiada warunkom wymaganym do rozprawy doktorskiej. Rozprawę doktorską poprzedza streszczenie w języku polskim i angielskim a na końcu zamieszczonych jest 7 wniosków. Na podkreślenie zasługuje niezwykle staranna szata edytorska przedstawionej do recenzji rozprawy.

Praca rozpoczyna się wykazem skrótów oraz 46 stronicową dyskusją w której doktorantka wykazuje się dużą znajomością tematu i podsumowuje dane literaturowe dotyczące epidemiologii, patogenez, problematyki wczesnej diagnozy raka jajnika. Doktorantka również z dużą znajomością tematu prezentuje elementy odporności nieswoistej a szczególnie szczegółowo omawia elementy drogi lektynowej aktywacji układu dopełniacza (MBL-MASP), fikoline-2 i fikoline-3, polimorfizm genów kodujących powyższe białka oraz dane literaturowe wskazujące na udział MBL w chorobach układu rozrodczego i nowotworach.

Kierownik Zakładu: Prof. dr hab. n. med. Mariusz Z. Ratajczak
ul. Banacha 1B, 02-097 Warszawa
Pokój P14
Tel: (22) 1166109, Fax: (22) 1166222
e-mail: medycyna.regeneracyjna@wum.edu.pl
www.wum.edu.pl

Jak słusznie opisuje doktorantka rak jajnika wywodzi się z komórek epitelalnych powierzchni tego narządu (ang. Ovarian surface epithelium; OSE). Niemniej jednak co warto uzupełnić są dane że mogą to być również komórki wszczepiające się do OSE pochodzące z Trąbki Fallopiusza. Odnośnie zmian hormonalnych u kobiet po menopauzie warto bardziej podkreślić potencjalny udział folikulostymuliny (FSH), której poziom w surowicy utrzymuje się na wysokim poziomie przez wiele lat jako reakcja na brak owulogenezy. Może to być jeden z czynników predysponujących do tzw. „nowotworów ginekologicznych”. Są również zespoły które opisują w OSE obecność wczesnych rozwojowo komórek macierzystych (ang. very small embryonic-like stem cells), które mogą prowadzić do nowotworów jajnika.

We wstępie pracy za szczególnie ważne i wartościowe uważam wnikliwe przedstawienie przez doktorantkę wspomnianych elementów odporności nieswoistej, polimorfizmu kodujących je genów oraz dane dotyczące ich potencjalnego udziału w nowotworzeniu.

W dalszej części pracy doktorantka przedstawia założenia i w sposób przejrzysty precyzuje 4 główne cele rozprawy mające nowatorskie zadanie oceny MBL, fikolin-2, fikoliny-3 i proteazy serynowej MASP w patogenezie raka jajnika. Doktorantka założyła, że będzie badała w materiale pobranym od pacjentek nowotworowych polimorfizm wybranych genów, oceniała stężenie wymienionych odczynników odporności wrodzonej w surowicy oraz ekspresje wybranych genów na poziomie mRNA oraz na poziomie białka w preparatach mikroskopowych wycinków jajnika.

W części pracy dotyczącej materiałów a następnie metod doktorantka w sposób niezwykle staranny i wyczerpujący opisuje na 32 stronach badany materiał pozyskiwany od pacjentek oraz różnorodne techniki molekularne i analityczne oceniające układ nieswoisty odporności układu MBL-MASP i wybranych fikolin, które to wymagają dużego doświadczenia laboratoryjnego i często innowacyjnego podejścia doktorantki to tematowi. Część badań oceniających ekspresje wybranych białek odporności nieswoistej przeprowadzono również na komórkach nowotworowych jajnika (linia SKOV-3) oraz raka wątroby (linia HepG2). Co zasługuje na szczególne podkreślenie badaniami prezentowanymi w rozprawie objęto 340 kobiet w wieku od 19 do 82 lat.

Wyniki rozprawy zaprezentowane są na 82 stronach maszynopisu w sposób niezwykle przejrzysty, spójny i logiczny. Doktorantka wykazała dużą swobodę operowania trudnymi



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Zakład Medycyny Regeneracyjnej

technikami z zakresu biologii molekularnej i analityki. Na szczególne podkreślenie zasługuje m.in. opracowanie przez doktorantkę metody (PCR, PCR-RFLP) do oznaczania wariantów polimorficznych genu FCN2. Dyskusja uzyskanych wyników obejmuje 25 stron i jest napisana niezwykle przejrzysto i z dużą znajomością problematyki. Doktorantka dokonuje krytycznej oceny uzyskanych danych i dyskutuje je w sposób cechujący dużą dojrzałość naukową w świetle dostępnej literatury.

Dyskusje zamyka podsumowanie oraz 6 wniosków. Ze względu na wysoką częstość występowania u ludzi genetycznego niedoboru MBL, nie zaobserwowano wprawdzie różnic w jego medianach stężenia pomiędzy pacjentkami z rakiem jajnika i grupą kontrolną, niemniej jednak pierwotny niedobór MBL może być czynnikiem ryzyka rozwoju pierwotnego raka jajnika. U chorych kobiet wydaje się on sprzyjać lepszemu rokowaniu co jak proponuje doktorantka może świadczyć o tym że reakcja zapalna może sprzyjać progresji nowotworu a szczególnie jego przerzutowaniu. Istotne różnice stężenia MBL i kompleksów z MASP-s u homozygot A/A (MBL2) pomiędzy grupami może świadczyć o wpływie drogi MBL-MASP aktywacji dopełniacza na proces nowotworzenia lub z drugiej strony na odpowiedź na proces złośliwy w organizmie. Natomiast jak zaobserwowała doktorantka mediany stężenia fikoliny-2 i fikoliny-3 były znacznie wyższe w grupie kobiet u których rozpoznano pierwotnego raka jajnika niż w grupach odniesienia. Doktorantka postuluje, że fikolina-2 może być nowym markerem prognostycznym w raku jajnika a ekspresja genu FCN3 na poziomie mRNA jako sama lub w kombinacji z ekspresją MASP2 mogłaby mieć znaczenie diagnostyczne. Doktorantka słusznie podkreśla, że uzyskane wyniki wymagają jednak dalszych badań potwierdzających ich wartość i potrzebę kompleksowej oceny na świeżym materiale - badań genetycznych, immunologicznych oraz zależności pomiędzy fenotypem i genotypem raka jajnika.

Należy podkreślić, że zespół, w którym praca była zrealizowana reprezentuje bardzo wysoki poziom naukowy i warsztatowy, co niewątpliwie bardzo pomogło wykonawczyni – jednak nawet uwzględniając te bardzo sprzyjające warunki należy docenić walory wykazane przez

doktorantkę, jakimi są umiejętność przyswojenia, analizy i interpretacji danych naukowych oraz łatwość operowania technikami laboratoryjnymi, umiejętność planowania doświadczeń i interpretacji uzyskiwanych wyników. Innym, ale równie istotnym walorem autorki jest jej pracowitość której dowodem jest bardzo duży zakres różnorodnych badań składających się na ocenianą rozprawę jak i liczba przedstawionych wyników.

W podsumowaniu oceniam, że prezentowana praca Pani mgr. Agnieszki Szala-Pozdziej w pełni spełnia warunki stawiane w rozprawie doktorskiej na stopień naukowy doktora. Z prawdziwą przyjemnością przedstawiam więc Wysokiej Radzie Instytutu Biologii Medycznej PAN w Łodzi wniosek o dopuszczenie doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego i ze względu na trudną tematykę rozprawy, ogrom włożonej pracy badawczej, wartość poznawczą wykonanych badań oraz logiczne i krytyczne przedstawienie wyników, wnioskuję o wyróżnienie prezentowanej rozprawy. Jednocześnie gratuluję promotorowi Panu prof. Maciejowi Cedzyńskiemu opiekunowi tak wartościowej rozprawy doktorskiej.

Z wyrazami szacunku,
KIEROWNIK
Zakładu Medycyny Regeneracyjnej
i Wydziału Lekarskiego
Prof. dr hab. med. Mariusz Z. Ratajczak