



Dr hab. Artur Jóźwik, prof. Instytutu
Instytut Genetyki i Biotechnologii Zwierząt
Polskiej Akademii Nauk
w Jastrzębcu

Korlitz 1207 1
1207 1207
Z-ca Przewodniczącej
Rady Dyscypliny Nauki Medyczne
prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. Marcina Kuranta pt.: „Ocena stężeń metaloproteinaz macierzy i ich inhibitorów oraz $\alpha 2$ makroglobuliny u pacjentów ze zdiagnozowanym powierzchownym nowotworem pęcherza moczowego”

Podstawa

Uchwała Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu z dnia 16 kwietnia 2025 roku.

Uwagi ogólne

Praca doktorska zaliczona do obszaru wiedzy z Dziedziny: nauki medyczne i nauki o zdrowiu
Wykonana w Katedrze Farmakologii i Terapii Collegium Medicum w Bydgoszczy. Natomiast część kliniczną zrealizowano przy współpracy ze Specjalistycznym Szpitalu im. JK. Łukowicza w Chojnicach
wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. Michała Wicińskiego

Tytuł, zasadnicze aspekty metodologiczne i ogólna charakterystyka pracy

Tematyka recenzowanej pracy, wpisuje się w aktualne tendencje poszukiwania biomarkerów molekularnych w nowotworach urologicznych, ze szczególnym uwzględnieniem raka pęcherza moczowego. Praca podejmuje ważny i aktualny problem kliniczny, mający istotne znaczenie praktyczne. Autor przeprowadził badanie, którego celem była ocena wybranych potencjalnych biomarkerów profilowania diagnostycznego opartych na analizie metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej i ich inhibitorów oraz $\alpha 2$ -makroglobulin.

Oceniana rozprawa doktorska wnosi nowe dane do obszaru onkourologii molekularnej, prezentując wyniki uzyskane w badaniach z udziałem pacjentów, u których pobrano próbki surowicy i moczu przed oraz po elektroresekcji guza. Zastosowana metodologia badań z wykorzystaniem



technik immunochemicznych ELISA i analizy statystyczne, została dobrana adekwatnie do celów badawczych.

Nowatorskie podejście polega na jednoczesnej analizie szerokiego panelu biomarkerów oraz ocenie ich wzajemnych korelacji. Autor podjął także próbę wskazania preferowanego materiału diagnostycznego opartego na płynach ustrojowych tj. surowica krwi vs. mocz, co ma realne znaczenie dla przyszłej praktyki klinicznej.

Dzięki wyjątkowo umiejętnemu połączeniu wiedzy merytorycznej i warsztatu naukowo-badawczego Doktoranta, możliwe było o ocenę zastosowania potencjalnych biomarkerów.

Oceniana rozprawa pana Marcina Kuranta stanowi doskonały przykład wykorzystania wiedzy dokonań zespołów naukowych oraz specjalistów klinicystów.

Nowotwory pęcherza moczowego stanowią poważne wyzwanie w onkologicznej praktyce klinicznej, zarówno ze względu na ich relatywnie wysoką częstość występowania, jak i złożoność diagnostyczną oraz tendencję do nawrotów. Zgodnie z danymi Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU), rak pęcherza moczowego zajmuje siódme miejsce pod względem częstości rozpoznania wśród mężczyzn na świecie, przy czym dominującą postacią kliniczną pozostaje rak urotelialny nienaciekający błony mięśniowej (NMIBC).

Pomimo postępu w zakresie technik obrazowania oraz udoskonalania procedur endoskopowych, śmiertelność związana z tą jednostką chorobową wciąż pozostaje wysoka, co w dużej mierze wynika z późnego rozpoznania. Standardowe metody diagnostyczne, takie jak cystoskopia oraz cytologia osadu moczu, choć stanowią obecnie „złoty standard”, charakteryzują się ograniczoną czułością i swoistością, zwłaszcza w przypadku zmian powierzchniowych i śródnabłonkowych. Wobec tych ograniczeń obserwuje się rosnące zainteresowanie identyfikacją nowych, bardziej czułych i swoistych biomarkerów molekularnych, które mogłyby stanowić wartościowe narzędzie we wczesnej diagnostyce, stratyfikacji ryzyka oraz monitorowaniu przebiegu choroby i skuteczności terapii.

Rozprawa doktorska pana Marcina Kuranta wpisuje się w ten kierunek badań, podejmując próbę oceny stężeń wybranych metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (MMPs), ich tkankowych inhibitorów (TIMPs) oraz $\alpha 2$ -makroglobuliny – białek odgrywających kluczową rolę w remodelingu macierzy zewnątrzkomórkowej, angiogenezie i procesach metastatycznych.



Ocena układu rozprawy doktorskiej i formalnej strony

Rozprawa doktorska pana lek. Marcina Kuranta przygotowana została jako monografia naukowa.

Oceniana praca doktorska jest zgodna z tytułem, zwięźle opracowana, napisana językiem poprawnym z zastosowaniem odpowiedniego nazewnictwa. Praca posiada 93 strony w tym załącznik uchwały Komisji Bioetycznej. Jest typowym opracowaniem dla tego typu publikacji. Posiada jasny i przejrzysty układ z podziałem na poszczególne rozdziały zawierające wstęp, hipotezę badawczą wraz z celem, materiał i metody, wyniki, dyskusję, podsumowanie i wnioski, literaturę oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Dodatkowo zawiera wykaz publikacji obejmujący 112 pozycji naukowych.

Zwięzły merytoryczny wstęp napisany na trzech stronach maszynopisu precyzyjnie wprowadzający w temat przewodni dysertacji. Autor sprawnie przeszedł następnie do rozwinięcia tematu związanego z stratyfikacją nowotworu pęcherza moczowego. W kolejnych podrozdziałach dokonuje charakterystyki zaproponowanych wskaźników mogących być włączonych do diagnostyki onkologicznej co uzasadnia wybór tematu.

Doktorant w sposób klarowny i logicznie spójny sformułował cele oraz hipotezy badawcze, które stanowią uzasadnienie dla podjęcia analizowanej problematyki. Propozycja oceny stężeń wybranych białek jako potencjalnych biomarkerów nowotworowych należy uznać za zasadną. Na szczególną uwagę zasługuje trzecia hipoteza badawcza, zakładająca możliwość opracowania nowego, wieloczynnikowego modelu wspomagającego diagnostykę – koncepcja ta wydaje się oryginalna i wartościowa naukowo, jednak wymaga potwierdzenia w badaniach walidacyjnych

W kolejnym rozdziale materiał i metody został szczegółowo opisany i w dużej mierze jest spójny z celami pracy. Eksperymenty zostały dobrze zaplanowane i przeprowadzono istotne analizy immunochemiczne w grupach pacjentów wcześniej zakwalifikowanych zgodnie z założeniami eksperymentu. Zastrzeżenie może budzić liczebność osób zakwalifikowanych do eksperymentu.

Zaproponowana strategia pobrania materiału biologicznego w różnych etapach leczenia tj. przed oraz po okresie trzech miesięcy po elektrosekcji guza jest bardzo dobrze przemyślaną strategią przy niższej liczebności osób biorących udział w badaniu ($n=20$), gdyż wskazuje kierunek zmian i ułatwia ocenę przydatności zaproponowanych markerów.



Opis metodyczny dysertacji nie budzi zastrzeżeń. Dokonano opisu związanego z przebiegiem doświadczeń, pobraniem materiału w tym opis kwalifikacji pacjentów do grupy badanej i kontrolnej. Graficznie zaprezentowano rozkład wiekowy osób biorących w badaniu z podziałem na płeć.

Etapy pobrania materiału do badań odpowiadają logicznemu ciągowi zdarzeń zaplanowanych w eksperymencie. Badania te posiadają także pozytywną opinie Komisji Bioetycznej Collegium Medicum w Bydgoszczy - opatrzoną nr KB 9/2021.

W kolejnym rozdziale Doktorant dokonuje omówienia głównych wyników badań. Omówienie jak i sama ich prezentacja zostały przedstawione bardzo jasno i klarownie. Zamieszczenie licznych rycin i ich omówienie daje podstawę do dalszej interpretacji uzyskanych wyników.

Uważam, że jednym z ważniejszych wyników pracy jest wykazanie zależności pomiędzy grupami badawczymi a szczególnie grupą kontrolną i badawczą ze zdiagnozowanym nowotworem przed podjęciem leczenia chirurgicznego tj. resekcją guza.

Wykazano wyraźną inhibicję metaloproteaz analizowanych w surowicy w porównaniu do grupy kontrolnej. Autor bardziej skupił się na analizie po leczeniu, co jest logiczne, jeżeli mówimy o procesie leczenia.

Niemnie jednak uważam za bardzo interesujące pogłębienie badań w kierunku opracowania procedury diagnostycznej w celu szybkiej identyfikacji zagrożenia kancerogenezą. Sugeruję, przed przygotowaniem do opublikowania w renomowanych publikatorach z listy JCR tych wyników zaprezentowanych w dysertacji, dokonania pogłębionej analizy statystycznej i zwrócenie szczególnej uwagi na występujące trendy i zależności pomiędzy tymi grupami tj. osób nie mających zdiagnozowanego guza oraz ze zdiagnozowaną chorobą. Przykładem może być metaloproteina MMP-1, której stężenie zarówno we krwi i moczu jest na tym samym średnim poziomie tj. około 12ng/ml u „zdrowych” osób a u osób z nowotworem przed leczeniem około 8ng/ml i prawie 16ng/ml odpowiednio we krwi i moczu. Uważam, że pogłębiona statystyczna analiza danych może być obiecującym etapem do opracowania odpowiedniej strategii diagnostycznej. To ciekawa obserwacja, mogąca mieć dalsze implikacje w badaniach aplikacyjnych poszerzonych liczebnie również o inne ośrodki medyczne.

Podsumowanie wyników badań jest bardzo ostrożne co świadczy o dobrym przygotowaniu merytorycznym Doktoranta i jego krytycznym podejściu do przeprowadzonych badań.

W kolejnym rozdziale na 12 stronach maszynopisu Doktorant dokonuje dyskusji uzyskanych wyników z innymi pracami badawczymi. W tym rozdziale niestety Doktorant nie uniknął kilku



błędów redakcyjnych związanych np. z opisem w tekście odniesień do cytowanej literatury (m.in. strona 57 czy 63). Pojawiły się także niewielkie błędy literowe.

Oczywiście uwagi te nie mają wpływu na moją pozytywną ocenę merytorycznej strony tego opracowania.

W ocenianej dysertacji przeprowadzono pogłębioną analizę immunochemiczną proponowanych nowych wskaźników diagnostycznych. Przeprowadzono także pogłębioną analizę stosowania ksenobiotyków i ich wpływ na parametry badanych metaloproteinaz.

Nasuwać się zatem pytania:

1. Czy znane są Doktorantowi badania nad wpływem naturalnych składników antyoksydacyjnych np. związków polifenolowych i ich przeciwzapalnym właściwościom mogący wpływać na ekspresję genetyczną badanych metaloproteinaz?

Doktorant w wstępie wspomniał o roli cholesterolu oraz witaminach C i E. chciałbym zatem zapytać o opinię na temat

2. Roli homocysteiny i witamin z grupy B na rozwój kancerogenezy czy chorób naczyniowo-sercowych?

Literatura zacytowana w ocenianej dysertacji stanowi zbiór dobrze wyselekcjonowanych publikacji pod względem merytorycznym. Doktorant bardzo starannie przygotowała opis dbając o szczegóły w nazwiskach autorów. Wskazuje to dodatkowo na sumienne przygotowanie manuskryptu.

Wniosek końcowy

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska pana lek. Marcina Kuranta posiada następujące cechy:

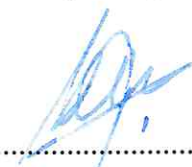
- 1) Powstała na bazie oryginalnych wynikach badań opracowanych z wykorzystaniem metod ilościowych i jakościowych.
- 2) W pracy zastosowano odpowiednią konwencję semantyczną prowadzącą w logiczny sposób do zaprojektowania badań i osiągnięcia postawionych celów.
- 3) Doktorant biegle posługuje się odpowiednimi metodami analitycznymi służącymi zarówno do walidacji wykorzystanych narzędzi pomiaru jak i odpowiedniej interpretacji uzyskanych wyników.



4) Autor posługuje się dobrą polszczyzną. Treść rozprawy podana jest w sposób atrakcyjny, dostępny, pomimo że w wielu fragmentach konieczne było zastosowanie specyficznej terminologii.

Recenzowana praca doktorska pana Marcina Kuranta jest samodzielnym, oryginalnym rozwiązaniem zaprezentowanego w niej problemu naukowego. Autor podjął temat, który ma istotne znaczenie z punktu widzenia poznawczego i praktycznego. Trafnie określił założenia dotyczące analizy problemu i z sukcesem zastosował odpowiednie metody naukowe. Doktorant wykazała się odpowiednią ogólną wiedzą z zakresu nauk medycznych i nauk o zdrowiu a także umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Reasumując stwierdzam, że rozprawa lek. Marcina Kuranta spełnia określone w art. 13.1 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) w związku z ustawą Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 poz. 1668) i niniejszym wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy o dopuszczenie jej do dalszych etapów procedury ubiegania się o stopień naukowy doktora.


.....
Dr hab. Artur Józwik, prof. Instytutu