



UNIwersytet
MEDYCZNY
W ŁODZI

Konkluzja recenzji
przytłacz
Z-ca Przewodniczącej
Rady Dyscypliny Nauki Medyczne
prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

II Klinika Urologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
93 – 513 Łódź, ul. Pabianicka 62
Tel: + 48 42 6895211, Fax: + 48 42 6895212
e-mail: marek.lipinski@umed.lodz.pl

Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycznych
Lekarza Marcina Kuranta
pt.:

„Ocena stężeń metaloproteinaz i ich inhibitorów oraz a2 makroglobuliny u pacjentów ze zdiagnozowanym powierzchownym nowotworem pęcherza moczowego”.

Rak pęcherza moczowego stanowi 7% wszystkich nowotworów wśród mężczyzn i 2% wszystkich nowotworów wśród kobiet. Zapadalność na raka pęcherza moczowego jest czterokrotnie wyższa wśród mężczyzn, jednak w latach 1991-2006 zaobserwowano znaczny wzrost zachorowalności na raka pęcherza u kobiet (87% przy 35% wzroście wśród mężczyzn). W Polsce, w roku 2012 odnotowano około 8,2 tys. nowych zachorowań na raka pęcherza moczowego”. Te dane zmuszają badaczy do dalszych prac nad poznaniem mechanizmów rozwoju raka pęcherza moczowego i jego zapobieganiu

Nienaciekający mięśniówki rak pęcherza moczowego stanowi nawet do 80% rozpoznawanych nowotworów pęcherza moczowego i cechuje się znacznym odsetkiem nawrotów wymagających kolejnych przezcewkowych elektroresekcji, których prawidłowe wykonanie często decyduje o skuteczności leczenia. Badacze na całym świecie poszukują biomarkerów pomocnych w diagnostyce nowotworów.

Dlatego z prawdziwym zainteresowaniem podjąłem się recenzji pracy doktorskiej lekarza Marcina Kuranta przedstawiającą ocenę stężeń metaloproteinaz i ich inhibi-

torów oraz alfa2 makroglobuliny chorych na nienaciekającego mięśniówki raka pęcherza moczowego.

Przedstawiona mi do recenzji praca posiada typowy układ rozpraw doktorskich i składa się z krótkiego, wprowadzającego wstępu oraz rozdziałów przedstawiających rokowanie w raku pęcherza i wskaźniki przeżycia i nowe trendy w diagnostyce raka pęcherza moczowego. Kolejnym rozdziałem pracy jest robudowany przedstawiający znaczenie metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej i ich inhibitorów w procesie kancerogenezy. W podrozdziałach charakteryzuje on MNP 1, MNP-9, MNP-14 i 15 oraz alfa2-makroglobulinę a także rolę i znaczenie inhibitorów metaloproteinaz macierzy i wpływ ksenobiotyków i trybu życia na poziom metaloproteinaz i ich inhibitorów.

Oceniając ogólnie całość wprowadzających rozdziałów, uważam iż stanowią one konieczny element w pracy pozwalający na bardzo dobre poznanie analizowanego problemu. Z obowiązku recenzenta zwracam uwagę, iż nazwa „powierzchnowy nowotwór pęcherza moczowego” jest historyczna, obecnie nie obowiązującą od 2004 roku wg WHO i nie powinna być używana w tytule. Brakuje mi także przedstawienia przez Autora pozostałych sponi klasyfikacji TMN raka pęcherza moczowego.. Autor kończy ich prezentację na T2.

Pozostałe rozdziały w jasny i precyzyjny sposób opisują znaczenie metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej i ich inhibitorów w procesie kancerogenezy a także rolę alfa2 makroglobuliny. Przedstawione przez Autora teorie i cytowane doniesienia są wynikami badań i publikacji naukowych, które zostały zaprezentowane głównie (poza kilkoma) w XXI wieku.

Celami badań Doktoranta były

1. Ocena stężenia w surowicy krwi i w moczu pacjentów z powierzchownym rakiem urotelialnym pęcherza moczowego potencjalnych biomarkerów profilowania diagnostycznego: MMP-1, MMP-9, MMP-14, MMP-15 i ich inhibitorów (TIMPs 1-4) oraz α 2-makroglobuliny.
2. Analiza korelacji badanych parametrów oraz wskazanie preferowanego materiału do badań diagnostycznych.
3. Uzyskanie wieloczynnikowego modelu biomarkerów, stanowiącego uzupełnienie standardowego panelu diagnostycznego u chorych ze zdiagnozowanym nowotworem pęcherza moczowego.

W rozdziale poświęconym materiale i metodom, autor przedstawia materiał będący podstawą dysertacji obejmujący 20 chorych na nienaciekającego raka pęcherza moczowego od których pobierano do analizy próbki krwi i moczu przed i 3 miesiące po przezcewkowej elektroresekcji guza. Grupę kontrolną stanowili zdrowi ochotnicy bez zdiagnozowanej choroby nowotworowej (n=10). Obie grupy nie różniły się istotnie statystycznie pod względem wieku, masy ciała i BMI. Badania laboratoryjne przeprowadzono w Katedrze Farmakologii i Terapii Collegium Medicum UMK. W obu grupach oznaczono metodą ELISA stężenia: MMP-1, MMP-9, MMP14 i MMP-15 oraz inhibitorów, tj. TIMPs (1-4), a także stężenie α 2 makroglobuliny.

Kolejny element tego rozdziału stanowi opis zastosowanych do analizy statystycznej uzyskanych wyników testów pozwalających na uzyskanie odpowiedzi na postawione pytania. Dobór zastosowanych testów uważam za prawidłowy.

Następny rozdział pracy, szeroko rozbudowany, przedstawia uzyskane wyniki badań. Autor na 32 rycinach i 3 tabelach dokładnie je omawia.

Stężenia analizowanych markerów w surowicy pacjentów z nowotworem pęcherza moczowego nie różniły się i były zbliżone do wartości kontrolnych, za wyjątkiem MMP-1. W badanych próbkach moczu stężenia MMP-1, MMP-9 i MMP-15 nie różniły się względem kontroli, jednak MMP-14 było znamienne wyższe w grupie zdrowych ochotników. Wzrost stężenia po resekcji guza w surowicy chorych z BC zaobserwowano tylko w przypadku MMP-1. W próbkach moczu pacjentów odnotowano natomiast znamieny wzrost MMP-9, MMP-14, MMP-15 oraz TIMP-3 i TIMP-4 po interwencji chirurgicznej.

W obszernej dyskusji Autor obiektywnie i w sposób systematyczny ustosunkowuje się do przedstawionego materiału i wyników swoich badań odnosząc się do odpowiednio dobranych publikacji innych autorów.

Pracę kończy przedstawienie jasnych i precyzyjnych wniosków wysnutych na podstawie przeprowadzonych badań i uzyskanej analizy ich wyników jednoznacznie przedstawiających realizację celu dysertacji.

Recenzowana praca liczy 93 stron komputerowego maszynopisu, w której znajdują się wspomniane uprzednio rozdziały, wnioski i streszczenia w języku polskim i angielskim, spis tabel i rycin oraz piśmiennictwo. Spis piśmiennictwa obejmujący 109 pozycji został w całości zacytowany w pracy. Sposób jego prezentacji - alfabetyczny ale nie numerowany, wymógł na recenzencie konieczność osobistego ich policzenia. Znacząca większość cytowanych publikacji pochodzi z renomowanych czasopism zagranicznych oraz polskich ogłoszonych drukiem w ostatnich kilku latach. Praca jest napisana w sposób przejrzysty, poprawną polszczyzną z rozległą znajomością przedstawianego zagadnienia. Pomimo dużej dbałości edytorskiej autor nie ustrzegł się kilku drobnych błędów, zaznaczonych wcześniej. Pojedyncze błędy literowe w maszynopisie, będące moim zdaniem przypadkowymi, nie mają wpływu na przejrzystość pracy. Te drobne uwagi w żadnym stopniu nie zmniejszają wartości przedstawionej pracy a dość ważnym również wydaje się być, iż prezentowany w pracy zanalizowany materiał może być prezentowany na kongresach naukowych i stanowić podstawę do prac naukowych w recenzowanych czasopismach.

Wyniki przeprowadzonych badań pozwoliły Autorowi uzyskać interesujący materiał na podstawie którego zrealizował postawiony uprzednio cel badań.

W zakończeniu uważam, iż oceniana rozprawa lek. Marcina Kuranta pt.: „Ocena stężeń metaloproteinaz macierzy i ich inhibitorów oraz $\alpha 2$ makroglobuliny u pacjentów ze zdiagnozowanym powierzchownym nowotworem pęcherza moczowego” jest samodzielnym dorobkiem naukowym doktoranta, wykazuje ogólną, dobrze ugruntowaną wiedzę w dziedzinie badanego problemu, a także umiejętność prowadzenia badań naukowych.

Lekarz marcin Kurant zrealizował cele swojej pracy, a sama dysertacja odpowiada wymogom stawianym rozprawom doktorskim określonym w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595 z późn. zm.)

Dlatego z całym przekonaniem stawiam wniosek Wysokiej Radzie Naukowej Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o jej przyjęcie i dopuszczenie lekarza Marcina Kuranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med., prof. UM w Łodzi

Marek Lipiński

dr hab.
specjalista urolog
723854
tel. 942 662-10-53