UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Zakład Anatomii Prawidłowej

Kierownik

Prof. dr hab. Bartosz Kempisty

Wrocław; 20.01.2023

Recenzja rozprawy doktorskiej lek med. Łukasza Jaśkiewicza pt.: „Lokalizacja i ekspresja akwaporyn (AQPs) w raku nie drobnokomórkowym płuca w podtypie histologicznym: rak gruczołowy (adenocarcinoma)".

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska opiera się na badaniu wybranych akwaporyn w nie drobnokomórkowym raku płuca. W ostatnim dziesięcioleciu wyraźnie wzrosło zainteresowanie akwaporynami, głównie ze względu na ich specyficzne właściwości biochemiczne, ale i na duże znaczenie diagnostyczne i kliniczne. Akwaporyny są wysoce konserwatywnymi białkami integralnymi tworzące kanały o tetramerycznej budowie lub większe polimeryczne struktury, które są odpowiedzialne za transkomórkowy i przeznabłonkowy transport wody oraz substancji nieposiadających ładunku elektrycznego takich jak; mocznik, glicerol, czy pirymidyny. U człowieka zidentyfikowano 13 izoform akwaporyn, które cechują się zdolnością do transportu różnych cząsteczek, tj.: wody, glicerolu, dwotlenku węgla, tlenku azotu oraz amioniaku. Funkcje fizjologiczne akwaporyn polegają na utrzymaniu właściwej homeostazy komórkowej, transport cząsteczek sygnalizacji komórkowej, adhezji komórek, migracji i apoptozy. Niektóre z akwaporyn odgrywają także istotną rolę w patogenezie wybranych chorób, tj.: zespole nieadekwatnego wydzielania wasopresyny, obrzęku mózgu czy zapaleniu nerwu wzrokowego.

ul. Chałubińskiego 6a 50-368 Wrocław
T: +48 71 784 13 30 T/F: +48 71 784 00 79 agnieszka.perlicka-lukaszun@umed.wroc.pl

Badania ostatnich lat wskazują na ważną rolę akwaporyn w indukcji onkogenezy, migracji i przerzutowaniu oraz oporności wielolekowej guzów nowotworowych. W 2001 roku po raz pierwszy zidentyfikowano akwaporyny (AQP1-AQP5) w nabłonku dróg oddechowych człowieka. Odkrycie to stanowi postawę do badania roli tych białek w procesach związanych z onkogenezą w obszarze układu oddechowego. Wykazano znaczącą zmianę ekspresji akwaporyny 1, 3, 4 i 5 w tych komórkach. Dostępne dane wskazują na istotne znaczenie tych białek w progresji guza oraz przerzutowaniu do węzłów chłonnych.

Celem badań doktoranta była analiza ekspresji akwaporyny 3 i 4 w nie drobnokomórkowym raku płuca oraz analiza korelacji pomiędzy ekspresją a wskaźnikami klinicznymi pacjentów. Postawiona hipoteza badawcza miała na celu zweryfikowanie czy próby pozyskiwane za pomocą biopsji podczas bronchofiberoskopii mogą być przydatne w analizach prognostycznych u pacjentów z rakiem płuca.

Uważam, że hipoteza badawcza została sformułowana w niewłaściwy sposób, ponieważ powinna obejmować pytanie: „czy badanie ekspresji akwaporyny 3 i 4 w próbach pochodzących z biopsji może być przydatne w prognozowaniu pacjentów z guzem płuca". Doktorant oparł swoje badania na analizach retrospektywnych biopsji obejmującej 466 przypadków raka płuca z czego 166 przypadków stanowiły próby od pacjentów z rakiem gruczołowym płuca. Podstawę badania stanowiły próby pochodzące od 79 pacjentów. W analizie ekspresji wykorzystano metodę immunohistochemiczną, półilościową ocenę intensywności barwienia oraz procent komórek nowotworowych w obrazie.

W wyniku przeprowadzonych badań doktorant wykazał: (1) ekspresję białka AQP3 wykazano w błonie cytoplazmatycznej tkanki nowotworowej w 82% próbach, (2) istotną statystycznie różnicę w ekspresji AQP3 w tkance nowotworowej w porównaniu z grupą kontrolną (100% vs. 65%, $p<0,001$), (3) istotną różnice w ekspresji AQP3 między pacjentami w różnym wieku. Wykazano także, że niska ekspresja AQP4 w błonie cytoplazmatycznej była skorelowana z bardziej zaawansowaną chorobą, m.in. obecnością przerzutów do węzłów chłonnych. Ponadto niska ekspresja błonowa AQP4 występowała statystycznie istotnie częściej w tkance nowotworowej w porównaniu z tkanką zdrową.

Formułując wnioski doktorant skupił się nad faktem, iż w dalszym ciągu należy kontynuować badania nad akwaporynami w raku gruczołowym płuca. Uważam, że doktorant formułując wnioski powinien bardziej szczegółowo odnieść się do swoich wyników, np. wskazując na przykład, która z akwaporyn może być wykorzystana w badaniach diagnostycznych bądź może być wskaźnikiem w etiopatogenezie guza, tym bardziej, że

ul. Chałubińskiego 6a 50-368 Wrocław
T: +48 71 784 13 30 T/F: +48 71 784 00 79 agnieszka.perlicka-lukaszun@umed.wroc.pl

doktorant uzyskał wiele wyników o wysokiej istotności statystycznej. Ponadto w przedstawianiu wniosków doktorant powinien unikać określeń: „W przypadku AQP3 wykazano…" „stwierdzono…", ponieważ określenia te są dedykowane dla opisu wyników, ale nie stawiania wniosków.

Należy jednak podkreślić, że podjęte badania są niezwykle oryginalne, ponieważ rozpoczynają nowe zagadnienia badawcze oparte na unikatowej metodologii, nieopisywanej dotychczas w literaturze.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska lek med. Łukasza Jaśkiewicza spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych określonych w art. 187 Ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz.U. 2018 poz 1668).

Wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego o przeprowadzenie dalszych etapów postępowania o nadanie lek med. Łukaszowi Jaśkiewiczowi stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.
Ponadto uwzględniając istotę oraz aktualność podjętego tematu badawczego, wartość prezentowanych wyników oraz wysoki poziom przeprowadzonych badań, zgłaszam wniosek do Wysokiej Rady Dyscypliny Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego, o wyróżnienie rozprawy doktorskiej Pana lek med. Łukasza Jaśkiewicza.

Prof. dr hab. n. med. Bartosz Kempisty

ul. Chałubińskiego 6a 50-368 Wrocław
T: +48 71 784 13 30 T/F: +48 71 784 00 79 agnieszka.perlicka-lukaszun@umed.wroc.pl