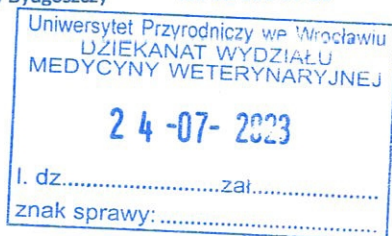




UNIwersYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU
Wydział Lekarski
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Katedra Histologii i Embriologii
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
ul. Karłowicza 24, 85-092 Bydgoszcz
tel. 52 585 37 25



Bydgoszcz, dn. 6.07.2023 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej pt. „Ekspresja SOX 10 i testyny w rakach i gruczolakach gruczołu sutkowego u suk”

autorstwa lek. wet. Joanny Bubak

realizowana w Zakładzie Patomorfologii i Weterynarii Sądowej Katedry Patologii Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu

promotorzy:

prof. dr hab. Marcin Nowak

prof. dr hab. Piotr Dzięgiel

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska na stopień doktora nauk weterynaryjnych pt. „Ekspresja SOX 10 i testyny w rakach i gruczolakach gruczołu sutkowego u suk” porusza niezwykle ciekawe merytorycznie i potrzebne zagadnienia dotyczące poszukiwania potencjalnych markerów rokowniczych, a ściślej powiązanie ich ekspresji z wybranymi parametrami kliniczno-patologicznymi raków gruczołu sutkowego u suk. Warto podkreślić, że praca powstała w ramach interdyscyplinarnej współpracy pod kierunkiem prof. dr hab. Marcina Nowaka (jako przedstawiciela nauk weterynaryjnych) oraz prof. dr hab. Piotra Dzięgiela (jako przedstawiciela nauk medycznych).

Rozprawa autorstwa lek. wet. Joanny Bubak ma typowy i właściwy układ dla rozprawy na stopień doktora nauk weterynaryjnych o charakterze eksperymentalnym. Obejmuje 89 stron maszynopisu i została podzielona na następujące rozdziały: „Wstęp”, „Cel pracy”, „Materiały i metody”, „Wyniki”, „Podsumowanie wyników”, „Dyskusja”, „Podsumowanie i wnioski”. Rozprawę kończy „Streszczenie” w języku polskim i angielskim, „Bibliografia”, „Lista tabel” i „Lista rycin”. Część merytoryczną pracy poprzedza „Wykaz skrótów”. Sposób edycji pracy nie budzi większych zastrzeżeń, choć odnotowałem szereg błędów stylistycznych, interpunkcyjnych oraz literowych. Zwracam również uwagę na fakt, że nawet jeśli po nazwie genu następuje słowo „mRNA”, notację genu powinno się pisać kursywą.

Wstęp do pracy jest oparty o poprawnie dobrane i aktualne piśmiennictwo z zakresu tematyki badawczej. Rozdział ten jest zrozumiały i daje podstawę do lektury dalszych części rozprawy. Pokazuje również szeroką wiedzę Doktorantki w zakresie obranej tematyki badawczej. Rozdział rozpoczyna się od wskazania podobieństw w zakresie nowotworów piersi u kobiet i gruczołów sutkowych u suk. W tym zakresie Doktorantka prezentuje dane statystyczne oraz uzasadnia, dlaczego gruczoł sutkowy psa jest dobrym modelem badania nad rakiem sutka u kobiet, a tym samym wprowadza czytelnika w interdyscyplinarny charakter przeprowadzonych badań. W dalszej części rozdziału „Wstęp”, lek. wet. Joanna Bubak opisuje prawidłową budowę anatomiczną i histologiczną gruczołów sutkowych, etiologię, predyspozycję, leczenie oraz klasyfikacje (histologiczną i TNM) nowotworów gruczołu sutkowego u suk, a także proces przejścia nabłonkowo-mezenchymalnego. Tekst tej części „Wstępu” został uzupełniony podsumowującymi tabelami oraz rycinami. Ryciny prezentują odrębne rysunki komórek, które z powodzeniem mogłyby zostać zastąpione komputerowymi grafikami wektorowymi. Ostatnie 5 podrozdziałów stanowi krótką charakterystykę badanych białek: SOX 10, testyny (TES), antygenu Ki-67, receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2) i wimentyny (VIM).

Cel przeprowadzonych badań został poprawnie sformułowany i obejmował (1) Badanie immunohistochemiczne (IHC) z określeniem poziomu ekspresji nowych w medycynie weterynaryjnej markerów komórkowych tj. SOX 10 i TES w komórkach nowotworowych badanych guzów, łagodnych i złośliwych oraz w tkance prawidłowej gruczołu sutkowego u suk, (2) Analizę poziomów ekspresji SOX 10 na poziomie mRNA w wybranych przypadkach nowotworów złośliwych i tkance prawidłowej gruczołu sutkowego u suk, (3) Ocenę nasilenia poziomu ekspresji SOX 10 oraz TES w komórkach nowotworowych w stosunku do rasy, wieku pacjenta oraz stopnia złośliwości histologicznej guza, (4) Ocenę zależności pomiędzy nasileniem ekspresji: SOX 10 oraz TES a ekspresją markerów komórkowych związanych z procesem kancerogenezy takich jak Ki-67, HER2 i VIM.

Rozprawa doktorska lek. wet. Joanny Bubak została dobrze zaplanowana, a dobrane przez Doktorantkę techniki badawcze, opisane w rozdziale „Materiały i metody”, pozwoliły na zrealizowanie wszystkich założonych celów badawczych. Materiał do badań stanowiły guzy listwy mlecznej pobrane od psów różnych ras płci żeńskiej, w wieku od 2 do 14 lat, które zostały pozyskane z archiwum Zakładu Patomorfologii i Weterynarii Sądowej Uniwersytetu

Przyrodniczego we Wrocławiu. Analizie poddano łącznie 77 próbek tkanek gruczołu sutkowego psów, z czego 53 przypadki stanowiły zmiany złośliwe, 14 przypadków zmiany niezłośliwe, a 10 próbek prawidłowej tkanki gruczołu sutkowego, pobrano pośmiertnie od zwierząt, których przyczyną zgonu nie była choroba nowotworowa.

Badania podjęte przez Doktorantkę zostały opisane w rozdziale „Wyniki” oraz zreasumowane w rozdziale „Podsumowanie wyników”. Do najistotniejszych w zakresie ekspresji SOX 10 należą wykazanie: (1) wyższej ekspresji białka SOX 10 w guzach złośliwych w odniesieniu do tkanek prawidłowych, (2) niższej ekspresji mRNA *SOX10* w tkance zdrowej w odniesieniu do tkanki nowotworowej, (3) wyższej ekspresji SOX 10 w raku prostym cewkowym oraz w raku mieszanym w odniesieniu do tkanki zdrowej, (4) pozytywnej korelacji pomiędzy ekspresją SOX 10 a stopniem złośliwości histologicznej guza oraz istotnie niższej ekspresji białka w guzach łagodnych w porównaniu do guzów o 2 stopniu złośliwości, (5) wyższej ekspresji w guzach charakteryzujących się angioinwazją, a także (6) pozytywnej korelacji pomiędzy ekspresją SOX 10 a ekspresją Ki-67 i VIM. W zakresie ekspresji TES Doktorantka wykazała: (1) istotnie niższą ekspresję TES w guzach złośliwych w odniesieniu do guzów łagodnych, (2) wyższą ekspresję TES w gruczolaku prostym w porównaniu do raka mieszanego oraz (3) negatywną korelację pomiędzy ekspresją TES a stopniem złośliwości histologicznej guza. Z obowiązku recenzenta wskazuję braki i błędy w opisie wyników w rozdziale 5.7 pn. „Immunoblotting”, które dotyczą: (1) braku opisu wyniku przeprowadzonego badania, (2) niewłaściwej nazwy wykorzystanej metody (powinno być „Western blot” lub „Western blotting” zamiast „Western blott”), a także braku wskazanych w rozdziale „Materiały i metody” wyników pomiaru densytometrycznego prążków.

Otrzymane wyniki zostały omówione przez Doktorantkę w kontekście doniesień literaturowych w rozdziale „Dyskusja”. Rozdział ten jest napisany rzeczowo, merytorycznie i obejmuje najistotniejsze zagadnienia związane z zakresem przedmiotowym rozprawy.

Część merytoryczną pracy kończą trzy wnioski: (1) Ekspresja SOX 10 jest wyraźnie wyższa w tkance nowotworowej, w porównaniu z tkanką zdrową, (2) Ekspresja SOX 10 wiąże się z niekorzystnymi rokowniczo czynnikami takimi jak stopień histologicznej złośliwości, indeks proliferacji Ki-67 oraz ekspresją wimentyny, (3) Poziom ekspresji testyny jest niższy w zmianach złośliwych, w porównaniu z tkanką zdrową.



W podsumowaniu recenzji uważam, że ujęte w rozprawie doktorskiej wyniki są przydatne z punktu widzenia podjętej problematyki badawczej, a Doktorantka pokazała, że potrafi samodzielnie rozwiązać problem naukowy oraz wykorzystać interdyscyplinary warsztat badawczy. Potrafi również przeprowadzić dyskusję swoich wyników z wynikami innych grup badawczych. Stąd stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. wet. Joanny Bubak pt. „Ekspresja SOX 10 i testyny w rakach i gruczolakach gruczołu sutkowego u suk” spełnia wymagania określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. z 2020 r. poz. 85, z późn. zm.). Dlatego wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Weterynaria Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. wet. Joanny Bubak do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

dr hab. n. med. i n. o zdr. Maciej Gagat, prof. UMK