

Warszawa, dnia 12 marca 2024 roku

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ LEK. OLGII ROSTKOWSKIEJ pt. „*ROLA HORMONÓW TARCZYCY W ROZWOJU RAKA JELITA GRUBEGO*” (ang. „The role of thyroid hormones in the development of colorectal cancer”)

Rak jelita grubego to jeden z najczęściej występujących nowotworów złośliwych na świecie. Szczyt zachorowań u obu płci przypada na piątą i szóstą dekadę życia. Nowotwór ten diagnozowany jest zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet, zazwyczaj w piątej i szóstej dekadzie życia. Uznany czynnikiem ryzyka wystąpienia tego schorzenia jest niezdrowy styl życia, na który składa się brak aktywności fizycznej, dieta ubogoresztkowa oraz palenie papierosów. Jako jeden z nielicznych nowotworów na świecie, rak jelita grubego ma szczegółowo przebadany proces nowotworzenia. Proces ten polega na występowaniu zmian przednowotworowych – gruczolaków, które wraz z upływem czasu i pojawianiu się kolejnych mutacji mogą ulegać transformacji do gruczalokoraków. Z tego też powodu wprowadzane zostały badania przesiewowe, mające na celu wykrycie i usunięcie polipów przed wystąpieniem transformacji nowotworowej lub jeśli już transformacja się dokonała to zdiagnozowania nowotworów we wcześniejszym stadium zaawansowania. Poza modyfikacją stylu życia oraz uczestnictwem w badaniach przesiewowych opisano możliwość korzystnego wpływu niektórych leków, jak metformina czy kwas acetylosalicylowy, na spadek zachorowalności na raka jelita grubego. Postuluje się również, że inne czynniki takie jak hormony tarczycy mogą zmniejszać szansę na wystąpienie tego nowotworu. W związku z powyższym bez wątpliwości można stwierdzić, że konieczne są badania mogące określić wpływ poszczególnych substancji na występowanie raka jelita grubego oraz jego leczenie.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Olgi Rostkowskiej pt. „Rola hormonów tarczycy w rozwoju raka jelita grubego” składa się z cyklu 2 artykułów opublikowanych w polskim oraz międzynarodowym czasopiśmie: *Endokrynologia Polska* (*Impact Factor* 1,322, punktacja MEiN 70) oraz *Oncology Reports* (*Impact Factor* 4,2, punktacja MEiN 70). Pierwsza publikacja to przegląd systematyczny a druga jest pracą oryginalną. Doktorantka jest zarówno pierwszym, jak i korespondencyjnym autorem w pierwszej publikacji i pierwszym autorem w drugiej publikacji.

Praca doktorska została mi przedstawiona do oceny w formie oprawionej i składa się ze streszczeń w języku polskim i angielskim, omówienia przeprowadzonych badań, informacji bibliometrycznych oraz kopii dwóch publikacji naukowych. Dodatkowo, Doktorantka zawarła w swojej pracy listę skrótów, spis piśmiennictwa oraz załączyła oświadczenie o wkładzie pracy wynoszącym 60% w obu przedstawionych artykułach wraz z podpisami współautorów to poświadczających.

Pierwsza publikacja pt. „*Effects of thyroid hormone imbalance on colorectal cancer carcinogenesis and risk – a systematic review*” (*Endokrynologia Polska* 2019;70(2):190-197) dotyczy wpływu hormonów tarczycy na ryzyko wystąpienia raka jelita grubego. Publikacja ta jest przeglądem systematycznym. Doktorantka wykorzystwała do konstruowania badania wytyczne PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) oraz PICO (*Patients, Interventions, Comparisons, Outcomes*). Dwóch niezależnych badaczy przeszukiwało bazy danych MEDLINE, ClinicalTrials i Cochrane Library i uzyskało 3054 badań, z czego do analizy włączono ostatecznie 11 z nich. Pierwsze cztery badania z grupy 11 dotyczą wpływu hormonów tarczycy na linie komórkowe raka jelita grubego. Doktorantka opisuje przeprowadzone badania i tak w pierwszym autorzy analizowali wpływ dejodynazy typu 3 (D3) oraz trójiodotyroniny (T3) na różnicowanie i skuteczność chemioterapii na linie komórek macierzystych raka jelita grubego. W kolejnym omawianym artykule analizowano wpływ receptora TR $\beta$ 1 dla progresji linii komórkowych raka jelita grubego pobranych od chorych. Zwiększona liczba receptorów TR $\beta$ 1 wiązała się z mniejszymi guzami i z mniejszym potencjałem do migracji komórek poprzez hamowanie procesów sygnałowych PI3K/Akt. Kolejne badanie analizowało relacje szlaków beta-kateniny na D3 i T3 - co w opinii autorów może stać się celem przyszłych nowych chemioterapii. W ostatnim czwartym artykule autorzy, w przeciwieństwie do poprzednich, stwierdzili zależność pomiędzy zwiększonym stężeniem tyroksyny (T4) a progresją linii komórkowym raka jelita grubego. Kolejna część artykułu omawia siedem badań klinicznych, w tym jedno o charakterze prospektywnym. Wnioski z ich analizy wskazują, że stosowanie terapii hormonami tarczycy wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia raka jelita grubego, co potwierdzono również uwzględniając wpływ innych czynników jak płci, wieku czy wywiadu rodzinnego na wystąpienie punktu końcowego. Efekt ten był tym silniejszy im dłużej trwała terapia hormonalna. Dodatkowo, potwierdzeniem tego faktu może być to, że chorzy z subkliniczną niedoczynnością tarczycy nie stosujący w przeszłości terapii hormonalnej mieli zwiększone ryzyko wystąpienia raka jelita grubego oraz zdiagnozowania go w bardziej zaawansowanym

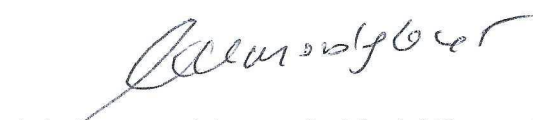
stadium. Przedstawienie powyższych prac w artykule zostało przez Doktorantkę wykonane poprawnie. Dyskusja podsumowuje wcześniej przedstawione wyniki z komentarzem Doktorantki. Pracę kończy wniosek Doktorantki o wzrastającej liczbie danych sugerujących pozytywny wpływ eutyreozy w prewencji występowania i leczeniu raka jelita grubego. W mojej opinii wydaje się być jednak zbyt mocny jak na niewielką liczbę badań i ich w większości retrospektywny charakter. Dodatkowo, z niewielkich uwag chciałbym nadmienić, że Doktorantka do przeglądu włączyła zarówno badania na modelach komórkowych jak i badania kliniczne. W mojej opinii dla przejrzystości pracy lepsze byłoby rozdzielenie obu zagadnień na dwie różne publikacje dotyczące odpowiednio wpływu hormonów tarczycy na hodowle komórkowe w modelach eksperymentalnych oraz te dotyczące badań klinicznych i chorych. Taki podział mógłby pozytywnie wpłynąć na ich obszerniejsze omówienie i analizę oraz spójniejsze wnioski. Pragnę zaznaczyć jednak, że powyższe uwagi nie umniejszają wartości pracy, którą oceniam wysoko.

Celem drugiej publikacji pt. „*Triiodothyronine lowers the potential of colorectal cancer stem cells in vitro*” (*Oncology Reports. 2023;49(1):21*) była ocena potencjalnego wpływu trójiodotyroniny na nowotworowe komórki macierzyste raka jelita grubego. W badaniu stanowiącym podstawę artykułu analizie poddano próbki pobrane od 27 chorych z rakiem jelita grubego. Ostatecznie, do badania włączono 21 hodowli komórek macierzystych nowotworu pobranych od chorych oraz linie komórkowe HCT116 i HT29. Komórki w postaci kolonosfer poddano działaniu hormonu T3. Po przeprowadzeniu analizy stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie występowania komórek macierzystych raka jelita grubego w próbkach poddanych działaniu T3. Dodatkowo, działanie T3 okazało się być trwałe nawet po przeniesieniu komórek do pożywki bez tego hormonu. Ponadto, Doktorantka wykazała wpływ T3 na zmniejszenie żywotności macierzystych komórek raka jelita grubego. Podobnie wykazano zmniejszenie stężenia ATP i proliferacji komórek (przejście komórek do faz G0/G1 cyklu komórkowego) w liniach komórkowych HCT116 i HT29 po zastosowaniu T3. W badaniu metodą Wester Blot analizowano ekspresję receptorów dla hormonu T3 i enzymów dejodynazy. Jak słusznie zauważa Doktorantka w dyskusji, uzyskane wyniki są obarczone ryzykiem błędów wynikających z trudności uzyskania w komórkach badanych warunków panujących *in vivo* i zastosowaniem jedynie hormonu T3 (bez zależności tego hormonu od osi podwzgórze-przysadka-tarczyca) oraz możliwości wpływu zastosowanego rozpuszczalnika do stworzenia roztworu zawierającego T3 na żywotność badanych komórek. Dodatkowo, materiał z nowotworu pobranego od chorych nie zawierał informacji o mutacjach

genetycznych, które stanowią obecnie jeden z najważniejszych czynników rokowniczych u chorych z rakiem jelita grubego. Prawdopodobnie dokładniejszy dobór chorych pod względem zaawansowania nowotworu i jego mutacji oraz historii leczenia spowodowałby bardziej homogeną grupę badaną oraz mniej obciążone błędem wyniki. Dodatkowo, interesujące w mojej opinii byłoby poznanie stężenia hormonów tarczycy oraz TSH u chorych włączonych do tego badania czego nie odnalazłem w przedstawionej publikacji. Niemniej jednak przedstawione wyniki są bardzo ciekawe, badanie zostało przeprowadzone prawidłowo, a metody statystyczne dobrane poprawnie. Przedstawioną publikację oceniam bardzo wysoko.

Na przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską składa się cykl dwóch publikacji, które ukazały się w uznanych i recenzowanych czasopismach naukowych. Doktorantka wykazała się poprawnym warsztatem naukowym tak w przygotowaniu przeglądu systematycznego jak i w przeprowadzeniu badania oryginalnego z wykorzystaniem analizy statystycznej.

Podsumowując, przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Olgi Rostkowskiej spełnia wszystkie warunki określone w art. 187 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2023 r., poz. 742). Wniosuję do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Olgi Rostkowskiej do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia naukowego doktora. Ponadto, z uwagi na innowacyjność pracy oraz przeprowadzenie badania wykorzystując hodowle komórkowe składam wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.



dr hab. n. med. i n. o zdr. Maciej Krasnodębski  
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby  
Warszawski Uniwersytet Medyczny