



wpl.  
dnia 21-06-2023

L. dz. RN-BW/ 1073

Prof. dr hab. Aleksandra Klimczak,  
Samodzielne Laboratorium Biologii Komórek  
Macierzystych i Nowotworowych

Wrocław, 5.06.2023 r.

Wroc  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE  
Zastępca przewodniczącego  
M. Podhorska-Okołów  
21-06-2023 prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okołów

### Recenzja rozprawy doktorskiej lek. dent. Piotra Tadeusza Cierpikowskiego

#### Temat rozprawy

#### Ocena wybranych szlaków sygnałowych w raku płaskonabłonkowym jamy ustnej

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska lek. dent. Piotra Cierpikowskiego wykonana została pod kierunkiem Pani Prof. dr hab. Julii Bar, w Zakładzie Immunopatologii i Biologii Molekularnej na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska stanowi zbiór spójnych tematycznie artykułów naukowych w skład, której wchodzi trzy (3) prace oryginalne, opublikowane w międzynarodowych recenzowanych czasopismach naukowych (jedna praca w *Neoplasma* (2021 r.) i dwie prace w *Anticancer Research* 2021 r. i 2023 r.), o łącznym współczynniku oddziaływania (IF) 8,279, co stanowi o właściwym poziomie przeprowadzonych badań, ocenionych również przez niezależnych recenzentów. Pan Piotr Cierpikowski jest pierwszym autorem wszystkich trzech prac, co świadczy o tym, że Doktorant miał kluczowy wkład w wykonaniu przedstawionych prac eksperymentalnych, opracowaniu wyników oraz ich przygotowaniu do publikacji. Wiodący wkład Doktoranta w powstaniu prac badawczych nie budzi wątpliwości, we wszystkich pracach Doktorant jest autorem korespondencyjnym a Jego wiodąca rola została potwierdzona przez współautorów.

Badania naukowe zostały zrealizowane w ramach Projektu Badawczego dla Młodych Naukowców nr STM.B132.17.0007 finansowanego ze środków Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Przedstawiona poniżej recenzja rozprawy doktorskiej przedstawia ocenę wartości merytorycznej całego osiągnięcia naukowego oraz zgodności założeń i tematu z wynikami końcowymi, a nie stanowi oceny merytorycznej poszczególnych prac składających się na dysertację doktorską.

Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej charakteryzuje się dynamiczną progresją guza, co z uwagi na jego umiejscowienie w obrębie twarzoczaszki stanowi istotny problem kliniczny. Standardem



INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ  
IM. LUDWIKA HIRSZFELDA  
POLSKIEJ AKADEMII NAUK  
Centrum Doskonałości : IMMUNE

Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław, POLSKA

Telefon: (+48-71) 337 11 72, (+48-71) 370 99 30 Fax: (+48-71) 337 21 71

www.iitd.pan.wroc.pl

postępowania klinicznego jest radykalna resekcja guza z następowym leczeniem radio-/chemioterapią. Jednakże, zróżnicowany przebieg choroby jak i odpowiedź na zastosowane leczenie u pacjentów w tym samym stopniu zaawansowania choroby świadczą o dużej heterogenności nowotworów jamy ustnej, co sprawia, że poszukiwane są nowe biomarkery, zarówno na poziomie molekularnym jak i ekspresji specyficznych białek, które mogą ułatwić identyfikację potencjalnych celów terapeutycznych w leczeniu raka płaskonabłonkowego jamy ustnej. Takiego zadania podjął się Doktorant w pracy badawczej będącej podstawą rozprawy doktorskiej, której celem było zbadanie występowania oraz określenie roli białek sygnałowych SHH, WNT1 i NOTCH1 jako potencjalnych biomarkerów rokowniczych i/lub celów terapeutycznych w personalizowanej terapii.

#### **Ocena formalna pracy:**

Rozprawę doktorską rozpoczyna spis treści, następnie zamieszczono wykaz publikacji, które Doktorant przedstawił do oceny, streszczenia w języku polskim oraz angielskim, w których Doktorant w sposób zwięzły i komunikatywny przedstawia główne cele i osiągnięcia swojej pracy doktorskiej. Po nich umieszczono obszerny Wstęp, w którym Doktorant przedstawił istotne informacje będące podstawą do podjęcia badań w obszarze diagnostyczno-terapeutycznym w raku płaskonabłonkowym jamy ustnej wraz z obszerną listą publikacji, na bazie której sformułowane zostały Założenia i cele pracy. Następnie zamieszczono zwięzłą informację o zastosowanym materiale badawczym i metodach. W dalszej kolejności Doktorant ponownie umieścił listę publikacji, która poprzedza pełne wersje wszystkich trzech prac przedstawionych do oceny, opublikowanych w języku angielskim. Rozprawę doktorską kończy Podsumowanie wyników i wnioski zawarte w 5 punktach. Po nich załączona została opinia Komisji Bioetycznej Nr KB-230/2016, Oświadczenia współautorów oraz Dorobek naukowy Kandydata, obejmujący wykaz 8 publikacji, w tym publikacje objęte rozprawą doktorską.

Od strony formalnej rozprawa w przedstawionej formie spełnia, w mojej ocenie, wymogi stawiane tego typu pracom, stanowiącym cykl artykułów poświęconych danej tematyce badawczej i stanowi spójne dzieło zawierające wyniki badań eksperymentalnych Doktoranta, przedstawione w kontekście konkretnych celów założonych badań oraz dotychczasowej wiedzy w obszarze badawczym.

#### **Ocena merytoryczna:**

Zasadniczą część rozprawy doktorskiej stanowią artykuły naukowe, opublikowane w recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, które zostały poddane szczegółowej recenzji przez międzynarodowych ekspertów m.in. w zakresie jakości, stosowanej metodyki badań oraz interpretacji i znaczenia prezentowanych wyników. Moja ocena, jako recenzenta rozprawy, przedstawia ocenę wartości merytorycznej całego osiągnięcia naukowego.



INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ  
IM. LUDWIKA HIRSZFELDA  
POLSKIEJ AKADEMII NAUK  
Centrum Doskonałości : IMMUNE

Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław, POLSKA

Telefon: (+48-71) 337 11 72, (+48-71) 370 99 30 Fax: (+48-71) 337 21 71

www.iitd.pan.wroc.pl

Zarówno cele jak i zakres badań zostały w rozprawie jasno sformułowane w odniesieniu do aktualnego stanu wiedzy. Celem głównym była ocena występowania oraz określenie roli białek sygnałowych SHH, WNT1 i NOTCH1 w raku płaskonabłonkowym jamy ustnej. Badania wykonano w formie trzech eksperymentów badawczych a wyniki opublikowano w trzech (3) pracach oryginalnych, w których zaadresowane zostały cele szczegółowe: 1) Ocena występowania oraz określenie znaczenia prognostycznego białka SHH w raku płaskonabłonkowym jamy ustnej w kontekście parametrów kliniczno-patologicznych guza, ekspresji białka p53 i zakażenia wirusem HPV; 2) Określenie związku między ekspresją białka SHH a markerami nowotworowych komórek macierzystych (CD44, CD133, SOX2) w raku płaskonabłonkowym jamy ustnej w odniesieniu do przebiegu klinicznego choroby; 3) Ocena występowania i określenie znaczenia prognostycznego białek WNT1 i NOTCH1 w raku płaskonabłonkowym jamy ustnej oraz analiza korelacji z wybranymi białkami proangiogennymi (PDGFR $\beta$ , CXCR4).

Uzyskane wyniki zostały starannie udokumentowane i opublikowane w formie tabel, rycin, wykresów i zdjęć mikroskopowych a ich znaczenie zostało potwierdzone stosowną analizą statystyczną. Na podstawie przeprowadzonych badań sformułowanych zostało 5 wniosków będących wypadkową przeprowadzonych badań eksperymentalnych a nie tylko podsumowaniem poszczególnych publikacji. Istotne obserwacje wskazują, że nadekspresja SHH i WNT1 stanowią negatywne czynniki prognostyczne w raku płaskonabłonkowym jamy ustnej. Zaobserwowano korelację ekspresji SHH i markerów nowotworowych komórek macierzystych CD133 i SOX2 (korelacja SHH i CD44 była na granicy istotności statystycznej). Istotną obserwacją jest także wykazanie dodatkowej korelacji pomiędzy ekspresją białek WNT1 i NOTCH1 a receptorem chemokinowym CXCR4, co sugeruje, że szlaki sygnałowe WNT1 i NOTCH1 mogą indukować wzrost aktywności proangiogennej w raku płaskonabłonkowym jamy ustnej.

Wnioski wynikające z podsumowania wyników stanowią wyczerpującą odpowiedź na postawione cele i zadania badawcze.

W czasie oceny rozprawy i publikacji nasunęło mi się kilka pytań, na które proszę odpowiedzieć w czasie obrony pracy:

1. W pracy dotyczącej związku białka szlaku sygnałowego SHH i markerów nowotworowych komórek macierzystych [Cierpikowski et al. *Anticancer Research* 41:5405-5413 (2021)] pokazano, że zarówno ekspresja SHH jak i CD44 są negatywnymi czynnikami prognostycznymi co wykazała wieloczynnikowa analiza Coxa. Jak Doktorant wytłumaczy rozbieżność analizy Coxa z wynikami analizy korelacji pomiędzy ekspresją SHH a CD44 (test Spearmana), która wykazała zależność pomiędzy badanymi parametrami ale nie przekroczyła progu istotności statystycznej?



2. W odniesieniu do uzyskanych wyników i przedstawionych wniosków wskazujących, że nadekspresja SHH i WNT1 w znacznym odsetku raków płaskonabłonkowych jamy ustnej upoważnia do rozważenia zastosowania alternatywnej terapii w postaci inhibitorów tych szlaków sygnałowych proszę o informację czy i jakie badania są prowadzone w tym obszarze, jakie są możliwości klinicznego zastosowania odpowiednich terapii w odniesieniu do przedstawionych wyników? Jakie trendy na przyszłość Doktorant widzi w tym obszarze badań?

Podsumowując, nowatorski charakter pracy doktorskiej lek. stom. Piotra Tadeusza Cierpińskiego wpisuje się w ważny aspekt badań z zakresu biologii nowotworów głowy i szyi, koncentrując się na identyfikacji ekspresji białek szlaków sygnałowych SHH i WNT1, które mogą służyć jako nowe markery prognostyczne w raku płaskonabłonkowym jamy ustnej, których nadmierna aktywacja prowadzi do niekontrolowanego rozrostu nowotworowego. Istotną obserwacją jest wykazanie związku między ekspresją SHH a markerami nowotworowych komórek macierzystych CD133 i SOX2, które mogą stanowić potencjalne cele terapeutyczne. Poddana recenzji dysertacja doktorska ma duże znaczenie poznawcze o charakterze wdrożeniowym a jej wyniki mogą stanowić podstawę opracowania nowych strategii terapeutycznych w leczeniu nowotworów wykazujących nadmierną ekspresję SHH i WNT1. Otwiera to nowe możliwości w opracowywaniu nowych podejść terapeutycznych opartych na hamowaniu aktywności szlaków sygnałowych. Wyniki uzyskane przez Doktoranta stanowią jego oryginalne osiągnięcie naukowe i niosą istotny wkład w rozwój nauk biomedycznych w obszarze terapii przeciwnowotworowych.

Stwierdzam, że przedłożona do recenzji rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust.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 z późn. zm.), wnoszę zatem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. stom. Piotra Tadeusza Cierpińskiego do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora.

Z uwagi na wysoką wartość poznawczą wyników niniejszej rozprawy doktorskiej oraz wnikliwe opracowanie materiału badawczego wnoszę o wyróżnienie przedstawionej dysertacji doktorskiej stosowną nagrodą.

**Aleksandra Maria Klimczak**  
Elektronicznie podpisany przez Aleksandra Maria Klimczak  
Data: 2023.06.06 14:35:12 +02'00'