

VIDI:Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Przewodniczący

prof. dr hab. Agnieszka Haloń

Prof. dr hab. n. med. Marek Bębenek
DCOPiH
53-413 Wrocław, Pl. Hirszfelda 12
I Oddział Chirurgii Onkologicznej
Tel: 71-3689301; Fax: 71-3689309

Wrocław, dnia 20-06-2023

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. dent. Piotra Cierpikowskiego**pt. „Ocena wybranych szlaków sygnałowych w raku płaskonabłonkowym jamy ustnej”**

Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej jest nowotworem stosunkowo rzadkim, ale ze względu na swoją specyfikę trudnym do leczenia. W niskich stopniach zaawansowania leczeniem z wyboru jest usunięcie chirurgiczne, ale najczęściej jest to niemożliwe ze względu na zaawansowanie procesu. U większości chorych stosuje się radioterapię skojarzoną z cytotoksyczną chemioterapią. Brak jest do tej pory możliwości leczenia celowanego tego nowotworu, dlatego problematyka badawcza podjęta przez Doktoranta jest niezwykle trafna i oryginalna.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska skupia się na analizie szlaków sygnałowych i roli białek SHH, WNT1 i NOTCH1 w płaskonabłonkowym raku jamy ustnej.

Praca doktorska badająca rolę białek szlaków sygnałowych Hedgehog przedstawiona została w formie trzech eksperymentów badawczych, opublikowanych w Anticancer Research i Neoplasma. Doktorant jest w tych pracach pierwszym autorem.

Są to następujące prace:

1. Sonic Hedgehog is a novel prognostic biomarker in patients with oral squamous cell carcinoma – opublikowana w Neoplasma (IF=3,049)
2. SHH expression is significantly associated with cancer stem cell markers in oral squamous carcinoma – opublikowana w Anticancer Research (IF= 2,435)
3. Prognostic value of WNT1, NOTCH1, PDGFR β and CXCR4 in oral squamous cell carcinoma

Prace te, opublikowane w znaczących międzynarodowych pismach medycznych, podlegały ścisłej ocenie przez recenzentów przed publikacją.

Łączny Impact Factor prac wynosi 8,279, a sumaryczna punktacja MEiN to 210 punktów.

W pierwszej oryginalnej pracy, w grupie 70 chorych, Autor udowodnia, że ekspresja białka SHH jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym i związana jest z większym zaawansowaniem nowotworu.

Przedmiotem kolejnej oryginalnej pracy opublikowanej w Anticancer Research była ocena korelacji między obecnością białka SHH, a ekspresją CD133 i SOX2. Doktorant wykazał związek pomiędzy ekspresją SHH i SOX2, a krótszym czasem przeżycia chorych.

W trzeciej pracy, opublikowanej również w Anticancer Research doktorant skupił się na ocenie ekspresji białek WNT1 i NOTCH1 i ich związku z parametrami kliniczno – patologicznymi. Wykazał, że ekspresja białek WNT1 i PDGFR β oraz CXCR4 związana była z krótszym przeżyciem chorych i stanowi negatywny czynnik prognostyczny. Natomiast obecność białka NOTCH1 nie miała znaczenia prognostycznego.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorant sformułował następujące wnioski:

1. Wysoka ekspresja białek SHH i WNT1 związana jest z gorszym rokowaniem chorych na raka płaskonabłonkowego jamy ustnej
2. Szlak sygnałowy Hedgehog może wpływać na funkcjonowanie nowotworowych komórek macierzystych i w związku z tym determinować agresywny przebieg raka płaskonabłonkowego jamy ustnej
3. Dodatnie korelacje między ekspresją białek WNT1, NOTCH1, a CXCR4 sugerują, że szlaki sygnałowe WNT i NOTCH mogą indukować angiogenezę w raku
4. Stwierdzenie nadekspresji białek SHH i WNT1 w raku płaskonabłonkowym jamy ustnej upoważnia do wysunięcia tezy, że istnieje potencjalna możliwość stosowania w przyszłości inhibitorów tych szlaków, jako alternatywnej terapii

Uzyskane rezultaty pracy są oryginalne i mają ogromne znaczenie dla przyszłych badań nad nowymi lekami blokującymi szlak sygnałowy Hedgehog w raku płaskonabłonkowym jamy ustnej i innych lokalizacjach.

Praca liczy 64 strony. Rozpoczyna pracę wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską. Następnie doktorant zamieszcza streszczenia w języku polskim i angielskim. W kolejnym rozdziale znajdują się szczegółowe informacje dotyczące patologii i kliniki raka płaskonabłonkowego jamy ustnej oraz informacje dotyczące roli szlaku Hedgehog w patologii tego nowotworu. Do rozdziału tego dołączonych jest 55 pozycji piśmiennictwa, stanowiących cenny, bardzo aktualny materiał dla badaczy tego tematu.

Założenia badawcze i cele sformułowane są bardzo precyzyjnie i bezbłędnie.

W kolejnym rozdziale Doktorant szczegółowo opisuje metodykę pracy i materiał badawczy.

Następnie zamieszcza kopię trzech oryginalnych prac naukowych stanowiącą monotematyczny cykl składający się na pracę doktorską.

Podsumowaniem pracy są wnioski zamieszczone w końcowej części dysertacji.

Dodatkowo Doktorant zamieszcza opinie Komisji Bioetycznej, oświadczenia współautorów i spis najważniejszych własnych publikacji.

Pracę oceniam wysoko zarówno pod względem merytorycznym, poznawczym jak i redakcyjnym. Stanowi ona cenny wkład do dalszych badań nad szlakami sygnałowymi w komórkach nowotworowych i w przyszłości być może do opracowania nowych, skutecznych inhibitorów blokujących rozwój raka.

Oceniana praca doktorska składająca się z trzech monotematycznych publikacji i komentarza zredagowana jest bardzo starannie. Struktura, podział treści i układ pracy pozostaje bez zastrzeżeń.

Pod względem poprawności formalno-językowej, stylistycznej i interpunkcyjnej również nie mam uwag krytycznych. Pracę czyta się z przyjemnością, a jej przejrzysty układ pozwala na zrozumienie problemu bez większego wysiłku. Wobec braku zastrzeżeń i dużej wartości poznawczej, oryginalności oraz przyczynku do dalszych badań nad lekami przeciwnowotworowymi, przedłożoną mi do recenzji rozprawę doktorską lekarza dentysty Piotra Tadeusza Cierpikowskiego oceniam bardzo wysoko i uważam, że w pełni 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.). W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. dent. Piotra Tadeusza Cierpikowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę oryginalność i duże znaczenie poznawcze oraz wartość dysertacji dla dalszych badań nad inhibitorami szlaków sygnałowych w nowotworach wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Prof. dr hab. n. med. Marek Bębenek