



dr hab. Agata Wawrzyniak prof. UR  
Zakład Histologii i Embriologii  
Instytut Nauk Medycznych  
Kolegium Nauk Medycznych  
Uniwersytet Rzeszowski

Rzeszów, 16.07.2024r.

**Recenzja**

**Rozprawy doktorskiej Pana lek. med. Pawła Piotrów pt.: „Ekspresja podoplaniny w tkankach raka prostaty.”**

Pan lek. med. Paweł Piotrów wykonał pracę w Katedrze Morfologii i Embriologii Człowieka, Zakładzie Histologii i Embriologii, Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, pod kierunkiem Pana prof. dr. hab. Piotra Dzięgiela.

Przedstawiona mi do recenzji praca jest ważna i interesująca. Trafność podjętej problematyki badawczej oraz jej oryginalność są istotne, ponieważ rak prostaty jest jednym z najczęstszych nowotworów u mężczyzn, a jego rozwój wiąże się z wiekiem, genetyką i hormonami. Diagnostyka obejmuje test PSA i biopsję. Leczenie zależy od stadium choroby, obejmuje chirurgię, radioterapię, terapię hormonalną, chemioterapię oraz nowoczesne metody, takie jak terapie celowane i immunoterapie. Obecne badania skupiają się na mechanizmach molekularnych raka prostaty oraz na opracowywaniu skuteczniejszych metod diagnostyki i leczenia. Podoplanina (ang. podoplanin, PDPN) to białko transbłonowe, które odgrywa znaczącą rolę w różnych procesach fizjologicznych i patologicznych. Jest obecna w różnych typach komórek i tkanek, np. w pneumocytach typu I, w komórkach śródbłonka naczyń limfatycznych, w podocytach nerek oraz w fibroblastach. Odgrywa kluczową rolę w rozwoju embrionalnym i odpowiedzi immunologicznej. Obecny stan wiedzy na temat podoplaniny, wskazuje że pełni ona wiele różnych funkcji w organizmie, które obejmują między innymi regulację ruchliwości komórek, adhezję, różnicowanie komórkowe oraz utrzymywanie homeostazy tkankowej. Jest również zaangażowana w procesy limfangiogenezy. Wysoka ekspresja podoplaniny jest obserwowana w wielu nowotworach, takich jak glejaki, rak płaskonabłonkowy, rak płuca, rak piersi czy rak trzustki. Podoplanina często koreluje z agresywnym fenotypem nowotworu oraz gorszym rokowaniem, a jej wysoka ekspresja w komórkach nowotworowych może być używana do różnicowania pomiędzy typami nowotworów oraz do oceny agresywności choroby. Badania podoplaniny w kontekście jej roli

V.101.  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE  
26-07-2024  
prof. dr hab. Agnieszka Haloń

w nowotworach pozwalają na wykorzystanie jej jako potencjalnego celu terapeutycznego, a jej zrozumienie może prowadzić do nowych strategii diagnostycznych i terapeutycznych w onkologii.

Układ pracy jest typowy dla rozpraw doktorskich, zawiera wstęp, cel pracy, dane o materiale i metodyce badań, omówienie wyników, dyskusję oraz wnioski. Rozpoczyna ją obszerny wstęp literaturowy liczący 23 strony, w którym Autor podsumował dotychczasową wiedzę i w czytelny sposób zaprezentował charakterystykę raka gruczołu krokowego, który pomimo coraz szerszego wachlarza dostępnych badań diagnostycznych, rozwoju technik terapeutycznych, teleradioterapii i brachyterapii, pozostaje drugą najczęstszą przyczyną zgonów. Podoplanina (PDPN) odgrywa istotną rolę w karcinogenezie, dlatego zasadne jest poszukiwanie nowych markerów prognostycznych oraz celów terapeutycznych. Rozdziały te stanowią wprowadzenie czytelnika do badań własnych Doktoranta. W prezentowanym rozdziale Autor wykazał znajomość aktualnej wiedzy dotyczącej tematu pracy, a analiza piśmiennictwa stanowi solidne i przejrzyste przedstawienie zagadnień związanych z tematem dysertacji. Przedstawione po wstępie cele zostały jasno sformułowane. W kolejnych rozdziałach Doktorant przedstawił materiał, metodykę oraz osiągnięte wyniki. W tym celu Autor posłużył się metodami immunohistochemicznymi (IHC), których celem była ocena ekspresji podoplaniny, białka Ki-67 markera proliferacji komórkowej oraz białek CD31 i CD34, markerów naczyń krwionośnych. Ekspresję markerów skorelowano z danymi kliniczno-patologicznymi uzyskanymi w retrospektywnej obserwacji pacjentów. Użycie różnych markerów do analizy ekspresji i gęstości naczyń, było istotne w kontekście badań raka gruczołu krokowego, a zastosowane testy statystyczne były odpowiednio dobrane do danych. Opracowanie analiz świadczy o dobrym przygotowaniu Doktoranta i znajomości badanej problematyki. Autor rozprawy doktorskiej wykazuje się dojrzałością naukową, zrozumieniem wyników swojej pracy. Doktorant precyzyjnie opisuje wyniki, podając konkretne wartości procentowe ekspresji markerów (np. podoplaniny w 88% przypadków w komórkach podścieliska raka, w 89% w komórkach śródbłonna naczyń limfatycznych). Brak ekspresji podoplaniny w komórkach raka gruczołu krokowego jest również wyraźnie zaznaczony. Porównania pomiędzy różnymi grupami są jasno przedstawione z odpowiednimi wartościami p dla testów statystycznych. Każdy wynik jest prawidłowo przypisany do rycin, co ułatwia odnalezienie danych wizualnych. Doktorant wykazał odpowiednie powiązania pomiędzy różnymi wynikami, co wzmacnia ich spójność. Wyniki są sformułowane w sposób formalny, co jest właściwe dla tekstów naukowych, a brak zbędnych dygresji, sprzyja przejrzystości wyników. Zastosowana w dysertacji terminologia jest poprawna i odpowiednia dla kontekstu naukowego. Metody zastosowane w rozprawie doktorskiej są dobrze dobrane, a ich dokładne i szczegółowe opisywanie świadczy o dobrym poziomie przygotowania badania.

Uwzględnienie różnych aspektów (klinicznych, patologicznych, statystycznych) oraz przestrzeganie standardów etycznych i metodologicznych zapewnia wiarygodność i rzetelność wyników.

Dyskusja napisana jest dobrze, a Doktorant umiejętnie przeprowadził argumentację otrzymanych wyników potwierdzając znajomość problematyki oraz orientację w temacie. Doktorant w logiczny sposób dowodzi wyższej ekspresji podoplaniny w tkance podścieliska raka gruczołu krokowego o mniejszej złośliwości klinicznej oraz ekspresji markera D2-40 jako wskaźnika gęstości naczyń limfatycznych, które korelowały z lepszym rokowaniem. Doktorant przedstawił wnioski końcowe wynikające z pracy, a uzyskane wyniki pozwoliły na sformułowanie 3 logicznych wniosków. Stanowią one meritum do stwierdzenia, że gęstość naczyń limfatycznych, które wykazują ekspresję podoplaniny w raku gruczołu krokowego, może mieć istotne znaczenie prognostyczne. Większa gęstość naczyń limfatycznych w przypadkach bez przerzutów do węzłów chłonnych sugeruje rolę angiogenezy. Odwrotna zależność w przypadku naczyń krwionośnych może natomiast wskazywać na inne mechanizmy w progresji tego nowotworu.

Rozprawa doktorska Pana lek. med. Pawła Piotrowa liczy 85 stron, jest napisana poprawną polszczyzną, a także jest wolna od błędów stylistycznych i interpunkcyjnych. Układ pracy jest typowy dla rozpraw doktorskich. Dysertację rozpoczyna czytelny spis treści, po którym znajduje się wykaz skrótów, wstęp, cel pracy, dane o materiale i metodyce badań, omówienie wyników, dyskusja, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz piśmiennictwo. Dołączona została również zgoda Komisji Bioetycznej. W niniejszej rozprawie Autor umiejętnie dobrał metody i narzędzia badawcze, wykazując zdolność ich właściwego zastosowania oraz poprawność formułowania problemów i założeń badawczych. Wyniki zostały opracowane ze starannością oraz dokładnością, są zaprezentowane w sposób przejrzysty, co usprawnia ich analizę. Opisy wyników są zrozumiałe i przystępne, a całość napisana jest poprawnym językiem, bez nadużywania zwrotów anglojęzycznych. Na podkreślenie zasługuje szata graficzna fotografie (4), tabele (6) oraz rys. (27), które ułatwiają ich zrozumienie i przeanalizowanie. Bogate piśmiennictwo Doktorant umiejętnie cytował i krytycznie dobrał do wiedzy teoretycznej dotyczącej omawianych zagadnień. Piśmiennictwo zawiera 183 pozycje literatury, z czego 182 są w języku angielskim, a 73 pozycje obejmują okres ostatnich 10 lat.

Doktorant nie ustrzegł się jednak drobnych błędów. Wstęp jest napisany poprawnie pod względem treści naukowej, ale warto go wzbogacić o najnowsze informacje z literatury. Dodanie bardziej szczegółowych informacji o funkcjach molekularnych i zastosowaniach klinicznych markerów mogłoby dodatkowo zwiększyć wartość tekstu. Zdanie "Palpacyjne badanie palcem" jest nieco nieprecyzyjne, można je poprawić, aby brzmiało bardziej naturalnie

i precyzyjnie np. na: „Badanie palpacyjne”.

W celu pracy, można wprowadzić drobne poprawki np. część wprowadzającą można skrócić, uprościć zdania, usunąć nadmiarowe odniesienia do źródeł (numerów) oraz dokładniej sformułować cele, które będą bardziej klarowne, zwięzłe i skoncentrowane na kluczowych aspektach badania.

Niektóre zdania w rozdziale „Materiał i metody” można podzielić na mniejsze fragmenty dla lepszego ich zrozumienia. Powtórzenie informacji np. o zgodzie Dyrektora szpitala jest zbędne, ponieważ jest to już wcześniej wspomniane. W niektórych miejscach tekstu występuje nadmiar szczegółów technicznych, które można uprościć, by lepiej przedstawić najważniejsze kroki. W niektórych miejscach w wynikach można poprawić czytelność poprzez skrócenie zdań lub ich uproszczenie. Użycie formy osobowej (np. „przeprowadziłem”, „wykazałem”, „dokonywałem”, „oceniłem”) należałoby zastąpić formą bezosobową lub pasywną, co jest bardziej typowe dla stylu naukowego. Niektóre fragmenty zawierają redundantne informacje, co można uprościć dla ich lepszego zrozumienia. Np. zamiast: „Pozytywną ekspresję IHC podoplaniny zaobserwowałem w komórkach podścieliska raka gruczołu krokowego w 88% (84/96) oraz komórkach śródbłonna naczyń limfatycznych w 89% (85/96) przebadanych przypadków. Nie zaobserwowałem ekspresji PDPN w komórkach raka gruczołu krokowego.”

Można zastąpić: „Pozytywną ekspresję IHC podoplaniny stwierdzono w komórkach podścieliska raka gruczołu krokowego w 88% (84/96) oraz w komórkach śródbłonna naczyń limfatycznych w 89% (85/96) przypadków. Ekspresji PDPN nie wykryto w komórkach raka gruczołu krokowego.”

Zamiast: „Wyniki analiz przedstawiono na Rycinie.....”

Można zastąpić: „Analizy przedstawiono na Rycinie.....”

Zamiast: „Wyniki wykazały istotną statystycznie większą gęstość naczyń D2-40+ w guzach T2 w porównaniu do guza T3a ( $p < 0,05$ ) oraz w porównaniu do guza T3b ( $p < 0,01$ ).”

Można zastąpić: „Stwierdzono istotnie statystyczną większą gęstość naczyń D2-40+ w guzach T2 w porównaniu z T3a ( $p < 0,05$ ) oraz T3b ( $p < 0,01$ ).”

Praca zyskałaby na wartości, gdyby zamieszczone w niej zdjęcia były większe, co pozwoliłoby uwidocznić więcej szczegółów, natomiast wielkość tabel można byłoby zmniejszyć.

W dyskusji można zastosować poprawki stylistyczne i strukturalne, aby zwiększyć jej czytelność i przejrzystość. Podobnie jak w wynikach użycie formy osobowej należałoby zastąpić formą bezosobową lub pasywną. Niektóre zdania są zbyt długie i skomplikowane. Dobrze byłoby je uprościć dla lepszej przejrzystości. Można poprawić cytowanie źródeł i zadbać o spójność w używaniu skrótów. Na stronie 26 zamiast „115, 116-120” powinno być „115-120”; na stronie 29 zamiast „142, 143” powinno być jak w większości

miejsce rozprawy „142-143”; na stronie 60 zamiast „103, 104-105” powinno być „103-105”. Akronimy powinny być jednolite i klarowne. Np.: „cancer associated fibroblasts (CAFs)” zamiast „cancer associated fibroblasts - fibroblasty związane z nowotworem”. Warto rozwinąć porównania wyników badań własnych z literaturą, aby lepiej zrozumieć kontekst i ich znaczenie. Dla lepszej czytelności dyskusję można podzielić na mniejsze sekcje, dotyczące konkretnego aspektu badań. Należałoby unikać powtórzeń i zwrócić uwagę na spójność językową.

Na stronie 67, w streszczeniu zamiast "dominująca ilość danych klinicznych i eksperymentalnych", Doktorant powinien użyć "dominująca liczba danych klinicznych i eksperymentalnych", ponieważ "liczba" odnosi się do rzeczowników policzalnych, a "ilość" do niepoliczalnych.

Za wyjątkiem nielicznych błędów, niniejsza dysertacja została napisana poprawną polszczyzną, a przedstawione uwagi w żaden sposób nie umniejszają merytorycznej wartości rozprawy. Reasumując, przedstawiona do oceny rozprawa jest pracą bardzo wartościową, a opisane w recenzji uchybienia w niczym nie umniejszają wartości merytorycznej prezentowanej pracy. Staranne omówienie wyników poparte szeroką bazą piśmiennictwa innych autorów, wskazuje na dojrzałość naukową Doktoranta, który wykazał się umiejętnością samodzielnej pracy naukowej, wyniki swoich badań przedstawił w sposób zwięzły i wysnuł logiczne wnioski. Pracę oceniam wysoko i **składam wniosek o jej wyróżnienie.**

**W podsumowaniu** stwierdzam, że rozprawa doktorska Pana lek. med. Pawła Piotrów spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2017r poz.1789 oraz z 2016r poz. 1586 ze zm.). W związku z powyższym wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, o dopuszczenie Kandydata do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Agata Wawrzyniak