

dr hab. n. med. Dariusz Dobrowolski
Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki,
Okręgowy Szpital Kolejowy w Katowicach,
Wydział Lekarski z Oddz. Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze,
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
ul. Panewnicka 65, 40-760 Katowice

Katowice, dnia 30 kwietnia 2019 r.

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Małgorzaty Gajdzis:

„Ocena wartości prognostycznej ekspresji receptorów efrynowych EphA1, EphA5 i
EphA7 w czerniakach naczyńówki i ciała rzęskowego”

Czerniak zajmuje szczególne miejsce w diagnostyce i terapii chorób oczu. Generalnie w okulistyce nie często spotykamy się z problemem mogącym tak istotnie wpływać na jakość życia pacjenta. Choroba często bywa wykrywana późno, co przy zaawansowanych stadiach może ograniczać szanse przeżycia pacjenta.

W ostatnich latach wypracowano nowe techniki wczesnego wykrywania czerniaków, jak i wdrożono nowoczesne metody terapii pozwalające na ograniczanie radykalnego postępowania, jakim jest enukleacja gałki ocznej.

Doktorantka podjęła się analizy sięgającej do biologii komórki nowotworowej i roli receptorów efrynowych, których unikalną cechą jest zdolność dwukierunkowej odpowiedzi. Jak zauważa doktorantka stwarza to możliwości wpływania na samą komórkę przez jej receptory błonowe, jak i modyfikowanie reakcji otaczającego środowiska tkankowego. W poszukiwaniach skutecznej terapii hamującej progresję i rozsiew komórek nowotworowych ta właściwość może okazać się niezwykle przydatną.

Podjęta ocena ekspresji receptorów efrynowych w komórkach czerniaka, jak skorelowanie ich cechami klinicznymi i histopatologicznymi jest jak najbardziej trafnym wyborem.

Rozprawa liczy 98 stron. Układ jest przejrzysty, typowo podzielony na rozdziały i podrozdziały, zgodnie z metodyką przygotowania rozprawy doktorskiej.

Praca składa się z obszernego wprowadzenia, które omawia epidemiologię czerniaka błony naczyniowej i ciała rzęskowego, system oceny przebiegu choroby, metody diagnostyczne i terapeutyczne. Następnie doktorantka omawia szczegółowo rolę receptorów efrynowych w warunkach fizjologii i patologii. Odnosi się szczegółowo do potencjalnych zastosowań diagnostycznych i prognostycznych w leczeniu czerniaka. Staranne ilustracje są zaletą tego rozdziału.

W rozdziale Cele i założenia pracy, doktorantka definiuje i uzasadnia cele poznawcze, metodologię pracy oraz parametry, które podlegać będą analizie. Cele pracy obejmują 3 elementy: ocenę ekspresji EphA1, EphA5 i EphA7 w komórkach czerniaków ciała rzęskowego i naczyńki, analizę zależności ekspresji EphA1, EphA5 i EphA7 z podstawowymi parametrami klinicznymi i histopatologicznymi oraz analizę zależności między ekspresją EphA1, EphA5 i EphA7 a całkowitym czasem przeżycia i czasem przeżycia bez objawów choroby.

Rozdział Materiał i metody rozpoczyna informacją o grupie badanej, która wywodzi się z Instytutu Curie w Paryżu. Szczegółowe dane o badanych zawarte są w przejrzystej tabeli. Zgodę na pracę badawczą doktorantka uzyskała od Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Doktorantka trafnie definiuje dobór grupy badanej, określa schemat badania histopatologicznego oraz metodologię badania immunohistochemicznego. Istotę badań ilustrują przykładowe zdjęcia barwień

preparatów histologicznych. Do dalszej analizy doktorantka adekwatne metody statystyczne: testy chi-kwadrat, U Manna-Whitneya, krzywe przeżycia Kaplana-Meiera i testy porównawcze log-rank.

W rozdziale Wyniki doktorantka szczegółowo przedstawiła wyniki analizy począwszy od przedstawienia opisu ekspresji EphA1, EphA5 i EphA7 w badanych preparatach. W kolejnej części autorka przedstawia szczegółowe zależności pomiędzy każdym z receptorów a parametrami klinicznymi i histopatologicznymi. Wyniki przedstawione są w formie 3 tabel dla receptora i komentarza eksponującego najważniejsze wnioski. Sekcję wyników zamyka obszerna prezentacja krzywych Kaplana-Meiera porównujących przeżycie z parametrami immunohistochemicznym dla poszczególnych receptorów.

W dyskusji doktorantka konfrontuje uzyskane wyniki z danymi literaturowymi. Przeprowadzone przez doktorantkę badania wskazują na możliwość zastosowania analizy ekspresji receptorów efrynowych w prognozowaniu przeżycia pacjenta i określeniu indywidualnego rokowania. Jest to element nowości, co do którego nie ma jednoznacznych odniesień w literaturze fachowej. Autorka odnosi te wyniki także do badań dotyczących innych nowotworów, gdzie podobne analizy miały miejsce. Doktorantka ocenia też do zależności pomiędzy ekspresją a rozmiarem guza, obecnością przerzutów oraz potencjalnym wpływem na angiogenezę w guzie.

Dysertację kończą wnioski odpowiadające na postawione założenia poznawcze, a wskazujące na przydatność badania poziomu ekspresji receptorów efrynowych jako czynnika prognostycznego w czerniaku błony naczyniowej. Wyniki mogą zatem służyć dalszemu rozwojowi wiedzy o czerniaku. Stanowią istotny wkład w jej poszerzanie i mogą być punktem wyjścia dla opracowania nowych metod terapii.

Całość pracy przedstawia się przejrzysto, dobór metod badawczych jest adekwatny do postawionych celów poznawczych, a każdy z elementów analizy omówiony w odrębnym rozdziale i podrozdziale, dowodząc poprawnej metodologii badania. Doktorantka właściwie dobrała literaturę korzystając z szerokiego wachlarza prac i trafnie je cytując. Cytowania w liczbie 201 rekordów pozwalają sądzić, że doktorantka szczegółowo zapoznała się z problematyką opisaną w rozprawie i posiada znakomity warsztat naukowy. Praca zawiera bogaty materiał ilustracyjny w postaci rycin, tabel i wykresów wyjaśniających czytelnie omawianą problematykę. W pracy nie dostrzegam istotnych błędów pomniejszających jej wartość.

Rozprawa lek. Małgorzaty Gajdzis zatytułowana „Ocena wartości prognostycznej ekspresji receptorów efrynowych EphA1, EphA5 i EphA7 w czerniakach naczyńówki i ciała rzęskowego” spełnia wszystkie kryteria wymagane ustawowo. Wnoszę zatem prośbę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Małgorzaty Gajdzis do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wysoko oceniając poziom pracy zwracam się do Wysokiej Rady o jej wyróżnienie, podkreślając walor poznawczy i wartość naukową. Argumentami „za” są:

1. Doktorantka zastosowała nowatorską metodę oceny ekspresji receptorów efrynowych w odniesieniu do danych klinicznych i histopatologicznych łącząc biologię komórki nowotworowej z zastosowaniami klinicznymi.
2. Praca zorientowana jest na efekt końcowy, którym jest wskazanie nowych czynników prognostycznych w leczeniu czerniaka oraz pokazanie receptora będącego punktem uchwytu dla potencjalnej terapii.

30/04/2019
ADIUNKT
Katedry i Oddziału Klinicznego Okulistyki
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
dr hab. n. med. Dariusz Dobrowolski

