



UNIwersytet
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU
Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

COLLEGIUM MEDICUM IM. LUDWIKA RYDYGIERA W BYDGOSZCZY

UNIwersytet MIKOŁAJA KOPERNIKA W TORUNIU

KATEDRA PATOMORFOLOGII KLINICZNEJ

Kierownik: dr hab. n. med. Dariusz Grzanka, prof. UMK

ul. M. Skłodowskiej-Curie 9 85-094 Bydgoszcz, tel.: +48 (52) 5854200 fax/tel: +48 (52) 5854049, e-mail: patomorfologia@cm.umk.pl

Bydgoszcz, dn. 01.09.2020 r.

dr hab. n. med. Dariusz Grzanka
kierownik Katedry i Zakładu Patomorfologii Klinicznej
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
ul. Curie Skłodowskiej 9
85-094 Bydgoszcz

Recenzja rozprawy doktorskiej pt. „Profil ekspresji wybranych białek związanych z inwazyjnością nowotworów oraz jego znaczenie prognostyczne i predykcyjne w czerniaku skóry” autorstwa lek. Macieja Kaczorowskiego;

promotor: prof. dr hab. Agnieszka Haloń

Czerniak jest jednym z najbardziej złośliwych nowotworów skóry. Zachorowalność na tę chorobę wykazuje wyraźnej tendencji wzrostowej, stąd stanowi ona narastający problem zdrowotny, ekonomiczny i społeczny zarówno w Polsce jak i na świecie. O ile wcześniej zdiagnozowani pacjenci są stosunkowo łatwi do wyleczenia, jednakże terapia zaawansowanego nowotworu lub przerzutów stanowi poważne wyzwanie terapeutyczne.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska porusza niezwykle ciekawe zagadnienia dotyczące znaczenia prognostycznego czynników molekularnych i związanych z nimi szlaków sygnałowych o wyraźnej implikacji w procesy inwazyjności komórek nowotworowych. Przedmiotem rozprawy były następujące białka: SMAD7, RhoA, ROCK1 i 2. Białko SMAD7 stanowi centralny inhibitor szlaku sygnałowego z receptorów dla transformującego czynnika wzrostu β , która jest kluczową cytokiną regulującą przejście nabłonkowo-mezenchymalne. RhoA jest białkiem należącym do małych GTPaz o szeregu funkcji związanych z polarności komórek, zdolnością do ich migracji, ale również biorących udział w regulacji cyklu komórkowego i procesie transkrypcji. Natomiast białka ROCK (1 i

2) stanowią kinazy wykonawcze zależne od Rho i uważane są za kluczowe regulatory cytoszkieletu aktynowego i związanej z nim polarności, adhezji i migracji komórek.

Rozprawa doktorska stanowi zbiór 3 powiązanych tematycznie publikacji naukowych o całkowitym współczynniku oddziaływania $IF=10.116$ i 280 punktów wg MNiSW. Zbiór ten poprzedzono krótkim wstępem wprowadzającym w zagadnienia prac, wspólnym celem cyklu publikacji oraz streszczeniem w języku polskim i angielskim. Całość zakończona jest zbiorczymi wnioskami oraz oświadczeniami autorów prac zbiorowych. Uzupełnieniem rozprawy jest wykaz publikacji Kandydata do stopnia naukowego. Taka forma rozprawy nie budzi najmniejszych wątpliwości w zasadność jej powstania i pokazuje, że lek. Maciej Kaczorowski bardzo dobrym młodym naukowcem, o gruntownej wiedzy w zakresie przedmiotu rozprawy.

Celem powiązanego tematycznie zbioru publikacji naukowych stanowiących rozprawę doktorską lek. Macieja Kaczorowskiego była:

1. Ocena ekspresji białek SMAD7, RhoA, ROCK1 i ROCK2 w pierwotnych czerniakach skóry w różnych stadiach zaawansowania
2. Ocena ekspresji białek ROCK1 i ROCK2 w limfocytarnych naciekach towarzyszących pierwotnym czerniakom skóry
3. Analiza przydatności ekspresji powyższych białek jako parametrów prognostycznych

oraz, co uważam za najistotniejsze w niniejszej rozprawie:

4. Określenie związku ekspresji badanych białek z wybranymi cechami kliniczno-patologicznymi czerniaka skóry, w tym: głębokością nacieku nowotworowego, obecnością owrzodzenia, indeksem mitotycznym, typem histologicznym, obecnością przerzutów węzłowych i odległych, lokalizacją guza pierwotnego, okresem przeżycia bez nawrotu choroby i przeżycia zależnego od nowotworu.

Przedstawiony do oceny powiązany tematycznie cykl publikacji naukowych będących podstawą rozprawy doktorskiej stanowi istotne rozszerzenie badań bazujących na modelach komórkowych lub zwierzęcych i uwzględnia heterogenność molekularną i kliniczną choroby.

Pierwszą pracę naukową przedstawionego do oceny cyklu opublikowano w *Transl. Res.* (2019, 204: 72-81). Dotyczy ona klinicznego znaczenia ekspresji białka SMAD7 w czerniaku skóry. Badania przeprowadzono na 205 przypadkach czerniaka. Dowiedziono, że

zwiększona ekspresji SMAD7 związana jest z agresywnością choroby, co uprawdopodobnia hipotezę, że jednym z mechanizmów umożliwiających progresję czerniaka skóry jest przełamanie antynowotworowego działania transformującego czynnika wzrostu β przez SMAD7 w komórkach guza. Warto podkreślić, że na dzień sporządzenia recenzji pracę zacytowano 5 razy wg Web of Science Core Collection.

Drugą pracę naukową opublikowano w Am. J. Transl. Res. (2019, 11: 4523-4532) i dotyczy ona oceny profilu ekspresyjnego białka RhoA w czerniaku skóry. Badania przeprowadzono na 134 przypadkach czerniaka. Wykazano odwrotną korelację ekspresji RhoA w nowotworowych melanocytach z prawdopodobieństwem wznowy choroby i zgonu związanego z chorobą, a niska ekspresja RhoA jest niezależnym markerem niekorzystnej prognozy. Pracę zacytowana jednokrotnie wg Web of Science Core Collection.

Ostatnią, czyli trzecią pracę cyklu, opublikowano w Anticancer Res. (2020, 40: 1931-1942). Dotyczy ona ekspresji białek ROCK1 i ROCK2 w czerniaku skóry. Badania przeprowadzono na 129 przypadkach czerniaka i wykazano, że jedynie ekspresja ROCK2 w komórkach czerniaka była cechą różnicującą pacjentów względem czasu przeżycia. Jednakże, w analizie wieloczynnikowej prognostyczny charakter tego parametru nie został potwierdzony, choć pokazało to konieczność prowadzenie dalszych badań w tym zakresie.

Na podstawie zbiorczej oceny badań ujętych w cyklu publikacji naukowych stanowiących rozprawę doktorską lek. Macieja Kaczorowskiego poprawnie postawiono cztery główne wnioski wynikające bezpośrednio z przeprowadzonych badań:

1. Dla agresywnych i zaawansowanych czerniaków skóry typowa jest nadekspresja SMAD7
2. Immunoreaktywność RhoA w komórkach czerniaka niewielkich guzów i we wczesnych stadiach jest wyższa i przemawia za supresją szlaku RhoA/ROCK w miarę postępu choroby
3. Białka SMAD7 i RhoA w komórkach czerniaka skóry są niezależnymi biomarkerami rokowania
4. Odmienną regulacji transkrypcji lub obrotu wewnątrzkomórkowego białka RhoA i kinaz zależnych.

oraz dwa wnioski pośrednie:

1. Kinazy ROCK w TILs mogą być funkcjonalnie zaangażowane w patogenezę czerniaka
2. Wyniki badań bazujące na ocenie immunоекспresji białek w tkankach czerniaków są częściowo odmiennie względem rezultatów otrzymanych na modelach

komórkowych lub zwierzęcych, co stawia pod znakiem zapytania możliwość generalizacji wyników analiz pojedynczych linii czerniaka.

W podsumowaniu recenzji stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska jest spójna i istotna z punktu widzenia podjętej problematyki badawczej. Doktorant udowodnił, że potrafi samodzielnie sformułować i rozwiązać problem naukowy, dobrze dobrać i opanować techniki badawcze, a także przeprowadzić dyskusję swoich wyników z wynikami innych grup badawczych. A zatem Doktorant udowodnił, że posiada zdolności do prowadzenia samodzielnych badań naukowych.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). Stąd, zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Macieja Kaczorowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, w związku z wysoką wartością naukową rozprawy, publikacją wyników badań w uznanych czasopismach naukowych i ich widoczny wkład dla reprezentowanej przez siebie dziedziny nauki, wnoszę o wyróżnienie niniejszej rozprawy.


KIEROWNIK
Katedry Patomorfologii Klinicznej
dr hab. Danusz Grzanka, prof. UMK