

Wrocław, 2020-11-02

Prof. dr hab. Arkadiusz Miązek
Kierownik Laboratorium Immunologii Nowotworów
Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej
im. Ludwika Hirszfelda PAN we Wrocławiu

Recenzja

rozprawy doktorskiej lekarza Tomasza Berusa pt. „Nowe histomorfologiczne i immunohistochemiczne czynniki prognostyczne w czerniaku gałki ocznej” zrealizowanej w Katedrze i Zakładzie Patomorfologii i Cytologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu pod kierunkiem promotora, prof. Piotra Donizego.

1. Ocena formalna:

Przedstawioną do recenzji rozprawę doktorską stanowi cykl trzech publikacji z listy JCR o łącznym współczynniku oddziaływania IF równym 4,713 i punktacji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego równej 160. Tekst dysertacji składa się z 68 stron maszynopisu w oprawie twardej, podzielonych na następujące części: spis treści (s.3), wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską (s.4), wstęp (s.5-10), założenia i cele pracy (s.11), streszczenie (s.12), summary (czyli streszczenie w języku angielskim) (s.15), publikacje (s.18-44), podsumowanie i wnioski (s.57-58) i załączniki (s.48-68), w skład których wchodzi opisowe oświadczenia współautorów publikacji o udziale w wykonanych badaniach, opinia komisji bioetycznej na temat projektu badawczego, zbiorczy dorobek naukowy Doktoranta.

Najważniejszym celem oceny formalnej rozprawy doktorskiej ze współautorskiego cyklu publikacji jest określenie indywidualnego wkładu Doktoranta w ich przygotowanie. W zadaniu tym pomagają opisowe oświadczenia współautorów prac, z których wynika, że pełnili oni istotną lecz pomocniczą rolę w ich powstaniu stwarzając doktorantowi idealne warunki sprzyjające rozwojowi naukowemu i doskonaleniu umiejętności w zakresie patomorfologii. Ich wkład w przygotowanie cyklu publikacji polegał między innymi na włączeniu Doktoranta w międzyuczelniany projekt badawczy, zapewnieniu środków finansowych na jego przeprowadzenie, współtworzeniu koncepcji prac badawczych, udostępnieniu unikalnej bazy danych kliniczno-histopatologicznych pacjentów, pomocy w analizie statystycznej wyników, krytycznej recenzji i poprawkach tekstów manuskryptów przygotowanych przez Doktoranta do publikacji. Na tym tle, pomimo braku formalnych oświadczeń Doktoranta o jego

indywidualnym wkładzie w przygotowanie cyklu publikacji, następujące przesłanki wskazują jednoznacznie na jego wiodącą rolę: 1) autor jest pierwszym i zarazem korespondencyjnym współautorem we wszystkich trzech publikacjach cyklu, 2) w publikacji w *Anticancer Research* z 2020 roku zamieszczono szczegółową informację w języku angielskim o wkładzie Doktoranta w jej powstanie. Jego wkład polegał na stworzeniu koncepcji pracy, doborze metod badawczych, przeprowadzeniu badań, analizie danych i napisaniu wersji roboczej tekstu. Warto podkreślić, że nieczęsto młodemu adeptowi nauki przypada w udziale autorstwo korespondencyjne w pracach publikowanych w wiodących czasopismach specjalistycznych o zasięgu międzynarodowym. Zwyczajowo jest to wyraz uznania całego zespołu współautorów dla jego zaangażowania na wszystkich etapach powstawania publikacji. W mojej ocenie nie ulega wątpliwości, że indywidualny wkład pracy Doktoranta w sposób kluczowy przyczynił się do powstania przedstawionego cyklu publikacji.

Ogólną wiedzę teoretyczną Doktoranta w prezentowanej dyscyplinie dobrze ilustrują rozdziały pomocnicze dysertacji, do których zalicza się wstęp, streszczenie, podsumowanie i wnioski. Wstęp swoim układem i logiką wywodu oraz doбором 43 odnośników do aktualnej literatury przedmiotu świadczy o dobrym opanowaniu przez Doktoranta sztuki pisania tekstów naukowych w języku polskim. W streszczeniu w sposób syntetyczny przedstawiono najważniejsze informacje o liczebności i charakterystyce klinicznej pacjentów włączonych do projektu, metodykę i kryteria grupowania danych morfometrycznych i immunohistochemicznych oraz wyniki analiz statystycznych wraz z ich korelacją z parametrami klinicznymi i histopatologicznymi.

Założenia i cele pracy zostały sformułowane w sposób jasny. Wyszczególniono trzy obszary tematyczne nawiązujące wprost do przesłanek przyświecających przygotowaniu cyklu trzech publikacji stanowiących rozprawę doktorską.

Podsumowując ocenę formalną rozprawy doktorskiej stwierdzam, że spełnia ona wszystkie kryteria zwyczajowo przyjęte dla tego typu opracowań.

2. Ocena merytoryczna:

Przedmiotem rozprawy było poszukiwanie nowych czynników prognostycznych w czerniaku gałki ocznej (UM, od ang. uveal melanoma). Badania nad tym typem czerniaka według bazy danych Pubmed, notowane od lat 80-tych XX wieku w liczbie kilku doniesień

rocznie, zyskują obecnie niemal wykładniczy przyrost zainteresowania sięgający ponad 350 pozycji rocznie (za rok 2019). Świadczy to o aktualności tematyki badawczej przedstawionej dysertacji. Temat rozprawy jest uzasadniony również potrzebą lepszego zrozumienia cech morfologicznych i molekularnych komórek UM, które przyczyniają się do ich szybkiego rozszewienia występującego już w momencie rozpoznania pierwotnego ogniska nowotworu u blisko połowy pacjentów. Dodatkowo, poszukiwanie nowych, molekularnych celów terapii tego czerniaka jest motywowane wysoką śmiertelnością pacjentów związaną z niezadowalającą efektywnością dostępnych metod chemio i immunoterapii w stosunku do leczenia przerzutów.

W pracy przeglądowej w *Anticancer Research* z 2017 roku Doktorant zebrał i uporządkował dostępną w literaturze fachowej wiedzę na temat czerniaka błony naczyniowej oka w aspekcie jego epidemiologii, etiopatogenezy, klinicznych, cytogenetycznych i histopatologicznych czynników prognostycznych. Praca ta zyskała bardzo dobry odbiór będąc w krótkim czasie niespełna 3 lat cytowana już 9 razy (2020). W pracy oryginalnej w *Anticancer Research* z 2020 roku Doktorant przeprowadził analizę wartości rokowniczej prostych cech cytomorfologicznych jąder komórkowych w komórkach UM. Badania te potwierdziły, że zarówno większy rozmiar jąder jak i ich większa liczba korelowały z większą średnicą podstawy guza i wyższym klinicznym stopniem zaawansowania guza pierwotnego, a także z istotnie krótszym przeżyciem wolnym od choroby oraz całkowitym przeżyciem w przebiegu tego schorzenia. W aspekcie histopatologicznym wykazano pozytywną korelację z podtypem nabłonkowo-komórkowym guza pierwotnego, wysokim indeksem mitotycznym, wielopostaciowością komórek, w tym z występowaniem wielojądrowych komórek olbrzymich. Warto podkreślić, że wyniki tych badań są szczególnie cenne w aspekcie rutynowej oceny rokowania w UM. W trzeciej pracy opublikowanej w *Folia Histochemica Cytobiologica* w roku 2020 Doktorant podjął się oceny prognostycznego znaczenia ekspresji kinazy PLK1 w UM. W pracy tej wykazano, że w przeciwieństwie do czerniaka skóry, w którym podwyższona ekspresja kinazy PLK1 była statystycznie istotnie skorelowana z potencjałem do przerzutowania, w UM to niska ekspresja lub jej brak korelowały z krótszym całkowitym przeżyciem pacjentów. Na potrzeby dyskusji akademickiej warto w tym miejscu przypomnieć, że całkowity brak ekspresji kinazy PLK1 skutkuje katastrofą mitotyczną we wszystkich dotychczas badanych typach komórek (Wachowicz, P. i wsp. *Bioessays* 38: S96–S106, 2016), z kolei nawet 90% redukcja ekspresji PLK1 w fibroblastach jest wciąż wystarczająca do podtrzymania pełnionej przez nią funkcji biologicznej (De Carcer G. i wsp. *Cell Cycle* 10:14, 2255-2262; 2011). W tym kontekście wykazanie braku ekspresji PLK1 u 3,8% badanych

pacjentów z UM wynikałoby moim zdaniem raczej z ograniczonej czułości metody immunohistochemicznej niż z realnego braku ekspresji tej cząsteczki. Niemniej, w mojej opinii, niski poziom ekspresji kinazy PLK1 w grupie około 30% pacjentów z UM, może stanowić atrakcyjny cel dla inhibicji farmakologicznej. Ten kierunek badań mógłby być bardzo ciekawą kontynuacją prac nad kinazą PLK1 w kontekście ewentualnego użycia jej jako celu terapii w UM.

3. Podsumowanie:

Podsumowując, przedstawiony mi do recenzji, spójny tematycznie cykl trzech prac opublikowanych w liczących się czasopismach z listy Filadelfijskiej o zasięgu międzynarodowym, stanowi oryginalne rozwiązanie istotnego problemu naukowego, wykazuje ogólną wiedzę Doktoranta oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia przez Niego badań naukowych. Wartość naukowa tego cyklu publikacji jest znacząca, a wyniki badań przyczyniają się do postępu w dyscyplinie naukowej reprezentowanej przez Doktoranta.

4. Wniosek końcowy:

W mojej ocenie przedłożona mi 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 stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.).

Dlatego przedkładam wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lekarza Tomasza Berusa do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie z uwagi na wartość merytoryczną publikowanych prac Doktoranta wnioskuję o wyróżnienie tej rozprawy stosowną nagrodą.



Arkadiusz Miązek

