

*Kier. Zakładu Patomorfologii Dolnośląskiego Centrum Onkologii  
pl. Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław, tel. 71-36-89-537*

Wrocław, 10 luty 2021r

### RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Recenzję rozprawy doktorskiej lekarza Jakuba Andrzeja Marczuka pod tytułem „Znaczenie prognostyczne ekspresji polimerazy poli (ADP – rybozy) 1 (PARP 1) u pacjentów z czerniakiem skóry” wykonano zgodnie z pismem z dnia 22 grudnia 2020 Zastępcy Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu Pani prof. dr hab. Marzenny Podhorskiej – Okołów. Promotorem jest dr hab. n. med. Piotr Donizy.

Praca powyższa jest poprawnie skonstruowana. Liczy 93 strony tekstu w języku polskim i streszczenie w języku angielskim a także 8 tabel, 6 mikrofotografii, 2 skany zgody Komisji Bioetycznej i 6 wykresów. Tabele poprawnie ułożone i czytelne, mikrofotografie dobrej jakości. Części pracy typowe – wstęp, cele i założenia pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo, wykaz skrótów, spis tabel, mikrofotografii i wykresów oraz streszczenie. Są one właściwie ułożone, skomponowane i adekwatnie do wagi powyższych tematów rozbudowane.

Częstotliwość występowania czerniaka skóry w Polsce wzrasta i jakkolwiek rozpoznaje się go coraz więcej we wczesnym stadium to jednak wyniki leczenia w naszym

kraju są zdecydowanie gorsze w porównaniu z innymi państwami europejskimi. Dlatego tak niezmiernie ważne są nowe prace dotyczące poszerzenia palety czynników prognostycznych i predykcyjnych w tej chorobie. I właśnie naprzeciw tym wyzwaniom wychodzi omawiana praca.

Doktorant rozpoczyna od dogłębnego omówienia etiologii, morfologii, oraz farmakoterapii czerniaka a następnie drobiazgowo przedstawia aktualny stan wiedzy o trójdomenowej strukturze i roli polimerazy poli (ADP – rybozy) 1 czyli PARP 1 na różnych etapach szlaków biologicznej indukcji karcinogenezy. Udział w naprawie DNA, promowanie procesów zapalnych, regulacja przejścia nabłonkowo – mezenchymalnego, moderowanie angiogenezy, czy wpływ na aktywację receptorów hormonozależnych, czy w końcu wpływ na regulację programowanej śmierci komórki, to główne punkty w których dochodzi do głosu PARP 1.

Konkluzją kliniczną jest wszechstronne omówienie mechanizmów działania inhibitorów PARP 1 stosowanych w leczeniu raka jajnika, jajowodu, pierwotnego raka otrzewnej czy raka piersi. Pokazane są też takie badania w innych nowotworach, w tym również w czerniaku.

W omawianiu i dyskusji tematu wiodącego Doktorant wykazuje biegłą znajomość problematyki bazując również na bardzo obszernym i właściwie cytowanym piśmiennictwie obejmującym 174 pozycje w zdecydowanej większości anglojęzycznych. Podkreślić należy, że ponad połowa piśmiennictwa pochodzi z ostatnich trzech lat.

Doktorant założył trzy cele badawcze i wszystkie je konsekwentnie zrealizował. W grupie 128 pacjentów z czerniakiem skóry ocenił metodą immunohistochemiczną ekspresję białka PARP 1 w komórkach tego nowotworu i przeanalizował jej korelację z szczegółowymi parametrami klinicznymi i histopatologicznymi oraz rokowaniem. Autor stwierdził, że u

pacjentów bez przerzutów silna ekspresja PARP 1 jest czynnikiem niekorzystnego rokowania i koreluje z niektórymi morfologicznymi parametrami inwazyjności a częstsza lokalizacja guza pierwotnego w obrębie głowy i szyi z wysoką ekspresją PARP 1 może dowodzić uszkodzenia DNA przez promieniowanie UV.

Mimo przekonywującej statystyki wnioski podane przez Doktoranta wymagają potwierdzenia i poszerzenia na większych grupach populacyjnych co zauważa sam Autor.

Na podkreślenie zasługuje fakt zastosowania w tej dysertacji doskonałego języka. Jednakże Doktorant nie ustrzegł się drobnych literówek. I tak na stronie 36, wiersz 1 „nowotworrach”, na str. 67, wiersz 6 „skórconym”. Na str. 38 używa nieprawidłowo, z punktu widzenia poprawności pisowni dwukrotnie nawiasu w nawiasie, a pozycje piśmiennictwa 46 i 49 na str. 76, oraz 90 na str. 79 nie posiadają daty wydania. Te drobne uchybienia winny być poprawione przed oddaniem pracy do druku.

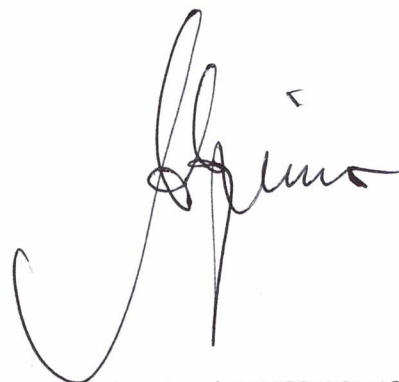
Podsumowując trzeba przyznać że jest to pierwsza praca w literaturze polskojęzycznej zajmująca się rolą PARP1 w melanomagenezie, jest też pierwszą pracą analizującą zależność PARP1 od pełnego kompletu parametrów histopatologicznych i klinicznych łącznie z rokowaniem w czerniaku o różnej skórnej lokalizacji. W dodatku na tak stosunkowo obfitym materiale pochodzącym od pacjentów a nie z linii komórkowych.

Stwierdzam, że przedstawiona dysertacja poszerza znacznie obecny zakres wiedzy o melanomagenezie, wiedzy morfologicznej w powiązaniu z kliniką i farmakoterapią czerniaka skóry. Jej wysoki poziom jest wynikiem dobrego opanowania warsztatu badawczego i zasługuje na wyróżnienie zgodnie z odpowiednimi przepisami Rady Dyscypliny Nauki Medyczne i taki wniosek niniejszym składam.

Powyższa rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668). Tak

4

więc na podstawie tej mojej oceny zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lekarza Jakuba Andrzeja Marczyka do dalszych etapów postępowania w przewodzie doktorskim.



Dr habil. nauk med. ANDRZEJ WOJNAR  
prof. NWSM  
specjalista patomorfologii i lekarz dermatolog  
3195368