



**KATEDRA I KLINIKA ONKOLOGII**

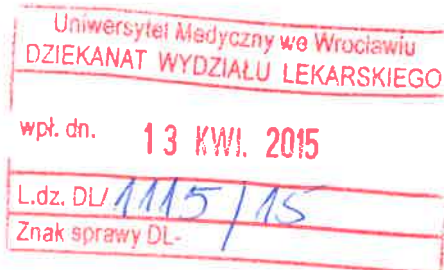
**KIEROWNIK: PROF. DR HAB. N. MED. RODRYG RAMLAU**

ul. Szamarzewskiego 82/84  
60-569 Poznań

tel. 61 854 90 16; 854 90 40

tel./ fax 61 851 04 90

E-mail [katedraonkologii@ump.edu.pl](mailto:katedraonkologii@ump.edu.pl)  
[rاملau@gmail.com](mailto:rاملau@gmail.com)



Poznań, 31 marca 2015 r.

**Prof. dr hab. Małgorzata Sobieszcańska**  
**Dziekan Wydziału Lekarskiego**  
**Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu**  
**ul. J. Mikulicza-Radeckiego 5**  
**50-345 Wrocław**

**Szanowna Pani Dziekan,**

W załączeniu przesyłam recenzję rozprawy doktorskiej Pani mgr Agaty Zemły pt.: „Ekspresja receptora melatoninowego MT1 w komórkach raka jajnika”

**Z wyrazami szacunku**

Prof. dr hab. n. med. Rodryg Ramlau

Kierownik Katedry i Kliniki Onkologii

*Kidi*  
*M. Sobieszcańska*  
*15.04.15*

## **OCENA**

### ***rozprawy doktorskiej Pani mgr Agaty Zemły „Ekspresja receptora melatoninowego MT1 w komórkach raka jajnika”***

Nowotwory złośliwe jajnika stanowią zarówno w Polsce, jak i w wielu innych krajach Europy poważny problem medyczny. Stanowią one około 5% wszystkich zachorowań i 6% zgonów kobiet w Polsce z powodu nowotworów złośliwych. Obserwuje się stały wzrost liczby zachorowań u kobiet po 35 .roku życia, trwającym do 60 .roku życia. Odnotowuje się największą liczbę zachorowań między 50.a 64. rokiem życia. W Polsce przeżycia 5- letnie chorych na raka jajnika przekraczają nieznacznie 40%. Obraz epidemiologiczny w odniesieniu do tego nowotworu nie uległ zmianie na przestrzeni ostatnich 25 lat. Każdego roku w Polsce ,u ponad 3500 kobiet rozpoznawane są nowotwory złośliwe jajnika, którego dominującym typem histologicznym są nowotwory pochodzenia nabłonkowego. Niestety niejednokrotnie proces nowotworowy zostaje rozpoznany w momencie znaczącego zaawansowania klinicznego, uniemożliwiającego postępowanie chirurgiczne o charakterze radykalnym. Wówczas metodą z wyboru pozostaje leczenie systemowe poprzez zastosowanie cytostatyków.

Potencjalne możliwości poprawy wyników leczenia kobiet chorych na raka jajnika pozostają w sposób permanentny jednym z istotnych kierunków badań naukowych ,zmierzających do zwiększenia efektywności postępowania onkologicznego.

W związku z powyższym temat rozprawy doktorskiej mgr Agaty Zemły przedstawionej do mojej oceny jest niezmiernie aktualny, szczególnie

w odniesieniu do obecnie prowadzonych międzynarodowych badań naukowych. Badania przeprowadzone przez doktorantkę zostały sfinansowane przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego w ramach Projektu dla Młodych Naukowców nr PbmN 83, co jest dowodem na wysoki poziom merytoryczny założeń rozprawy.

Główne cele pracy dotyczyły potwierdzenia ekspresji receptorów melatoninowych MT1 w liniach komórek raka jajnika oraz linii prawidłowego nabłonka powierzchniowego, zbadania potencjalnego synergistycznego działania melatoniny w skojarzonym stosowaniu z cisplatyną na komórki raka jajnika oraz określenie roli receptora melatoninowego MT1 w mechanizmie skojarzonego działania hormonu szyszynki z cisplatyną na komórki raka jajnika.

Praca obejmuje 101 stron tekstu napisanego przejrzystym i łatwym do zrozumienia językiem, w tym szeroko rozbudowany wstęp, założenia i cele pracy, materiały i metody, wyniki, dyskusję i wnioski. Praca zakończona jest streszczeniem, spisem 102. pozycji piśmiennictwa, informacją o dorobku naukowym składającym się ze współautorstwa 3 prac oraz aneksem zawierającym 20. tabel podnoszących poziom graficzny jak i naukowy rozprawy.

We wprowadzeniu do wstępu doktorantka przedstawia wyczerpująco zagadnienia związane z rakiem jajnika, ze szczególnym uwzględnieniem chemioterapii jako podstawowej metody leczenia chorych w zaawansowanym stadium. Opisuje melatoninę w powiązaniu z błonowym receptorem melatoninowym MT, jako substancję mogącą mieć wpływ na zwiększenie skuteczności chemioterapii, a zarazem wpływającą na zmniejszenie działań ubocznych stosowanej chemioterapii. Udokumentowane to zostało 3. rycinami ułatwiającymi zrozumienie zagadnienia. W dalszym etapie doktorantka analizuje wyczerpująco i w sposób profesjonalny udział receptora melatoninowego w działaniu przeciwnowotworowym melatoniny ze szczególnym uwzględnieniem raka jajnika.

W dalszej części Pani magister przedstawia założenie i cele pracy

przedstawione powyżej.

Doktorantka w rozdziale materiał i metoda opisuje linie komórkowe zastosowane w badaniach , hodowle komórkowe, technikę PCR w czasie rzeczywistym, metodę immunofluorescencji wykorzystaną celem wizualizacji ekspresji receptora MT1 w badanych komórkach. Opisała również fachowo technikę Western-Blot umożliwiającą ocenę poziomu ekspresji białka receptora MT1. Opisana metodologia świadczy o dużym doświadczeniu doktorantki w prowadzeniu analiz laboratoryjnych i osobistym zaangażowaniu w przeprowadzenie badań związanych z rozprawą .

Analiza statystyczna zastosowana przez doktorantkę utwierdza mnie w przekonaniu co do rzetelności i wiarygodności przeprowadzonych badań.

Kolejnym rozdziałem rozprawy są wyczerpująco i starannie przedstawione wyniki udokumentowane 19 kolorowymi wykresami podnoszącymi wartość merytoryczną pracy i w sposób obrazowy analizują badania. Wynikają z nich jasne i nie budzące zastrzeżeń , udowodnione w przedstawionych wyjątkowo szczegółowo wynikach wnioski., które w sposób jednoznaczny odpowiadają postawionym celom pracy.

Doktorantka udowodniła, że obniżona ekspresja białka receptorowego MT1 w komórkach raka jajnika , a wysoka w komórkach prawidłowych może świadczyć o udziale tego receptora w mechanizmie transformacji nowotworowej. Udokumentowała ,że brak korelacji poziomu białka oraz mRNA receptora MT1 w badanych komórkach może być związany ze złożoną regulacją ekspresji receptora MT1. Autorka rozprawy doszła do wniosku ,że cytostatyczne działanie melatoniny na komórki prawidłowe i nowotworowe jajnika, prawdopodobnie nie jest związane z udziałem receptora MT1. Ostatni wniosek rozprawy, który może mieć wpływ na prowadzenie dalszych badan naukowych przedstawia możliwość wykorzystania w przyszłości w leczeniu przeciwnowotworowym działania cytostatycznego, synergistycznego melatoniny i cisplatyny, jednego z najszerszej

stosowanych cytostatyków stosowanych w leczeniu chorych na zaawansowanego raka jajnika.

Prawidłowo przeprowadzona dyskusja przez doktorantkę została oparta o liczne publikacje, głównie z ostatnich kilku lat, które ukazały się w renomowanych czasopismach medycznych o zasięgu światowym. Wykorzystane piśmiennictwo w sposób jednoznaczny argumentuje wybrany właściwy kierunek badań przedstawionych w rozprawie.

Podsumowując, jako onkolog kliniczny pozwalam sobie w szczególności sposób podkreślić wartość naukową i potencjalne znaczenie kliniczne rozprawy w przyszłości. Przeprowadzone przez doktorantkę żmudne, czasochłonne i pracochłonne badania zasługują na wyróżnienie, ze szczególnym uwzględnieniem jej atutów naukowych. Niewątpliwie oceniana przeze mnie rozprawa powinna rozpocząć prowadzenie dalszych badań, które potwierdzą korzyści kliniczne dla setek nieuleczalnie chorych kobiet na raka jajnika.

Doktorantka wykazała się wyjątkową umiejętnością krytycznego myślenia, prawidłowego wyciągania wniosków, poprawnie przeprowadzoną dyskusją oraz umiejętnym posługiwaniem się piśmiennictwem. Dostrzegłem pojedyncze błędy stylistyczne i edytorskie.

Moja ogólna ocena rozprawy doktorskiej jest wysoce pozytywna i spełnia ona 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.)

Wnoszę zatem do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie Pani mgr Agaty Zemły do dalszych etapów przewodu lekarskiego.

Wnioskuje również o wyróżnienie ocenianej przeze mnie rozprawy doktorskiej.

80100267  
Prof. dr hab. n. med. Roderigo Ramirez  
specjalista chemioterapii nowotworów  
onkolog kliniczny