

Bydgoszcz 17.01.2015

Prof. dr hab. n. med. Alina Grzanka  
Kierownik Katedry i Zakładu  
Histologii i Embriologii, CM w Bydgoszczy,  
UMK w Toruniu

**Recenzja rozprawy doktorskiej pt. „Rokownicze znaczenie ekspresji NOGO-A/B  
oraz receptora NgBR w czerniaku” autorstwa lek. med. Jacka Calika ;  
promotor: Prof. dr hab. n. med. Piotr Dziągiel**

Przedstawiona do oceny praca porusza merytorycznie ciekawe zagadnienie dotyczące roli ekspresji białka NOGO-A/B oraz jego receptora NgBR w rozwoju i progresji czerniaka a także określenia ich znaczenia prognostycznego. Nieliczne dotychczasowe badania dotyczące białek NOGO oraz NgBR prowadzone były w chorobach nowotworowych głównie na liniach komórkowych z pominięciem czerniaka. A zatem Doktorant opierając się na metodzie immunohistochemicznej słusznie wykorzystał w swoich badaniach archiwalny materiał tkankowy pochodzący od pacjentów z czerniakiem oraz łagodnymi zmianami barwnikowymi. Należy również podkreślić trafność i oryginalność podjętej problematyki badawczej ocenianej rozprawy doktorskiej, która idealnie wpisuje się w zagadnienia poszukiwania nowych czynników prognostycznych w przypadku tych groźnych nowotworów, które mogą być użyteczne nie tylko do udoskonalenia jego diagnostyki, ale także do prognozowania przebiegu choroby.

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych Pana lek. Med. Jacka Calika pt. „Rokownicze znaczenie ekspresji NOGO-A/B oraz receptora NgBR w czerniaku” stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Badania są ciekawe i istotne nie tylko z punktu naukowego ale ze względu na podjętą próbę wyjaśnienia wartości rokowniczej ekspresji NOGO-A/B oraz receptora NgBR w czerniaku z punktu widzenia praktyki klinicznej. Doktorant podjął się zarówno określenia nasilenia ekspresji NOGO-A, NOGO-A/B i NgBR, ale również korelacji nasilenia ekspresji powyższych białek z wybranymi parametrami kliniczno-patologicznymi oraz ekspresją antygenu Ki-67, CD31 oraz D2-40. Część badawczą podsumowuje istotna próba określenia znaczenia rokowniczego białek NOGO-A, NOGO-

immunohistochemicznych stanowił podstawę do otrzymania wyników, które jasno i konkretnie Doktorant omówił w rozdziale „Wyniki”, który podzielony został na podrozdziały. Zwraca uwagę fakt, że w każdym z podrozdziałów Doktorant nie tylko omawia otrzymane wyniki ale jednocześnie ilustruje je rycinami a w ostatnim z nich także tabelą. Zarówno wszystkie ryciny jak i tabela są przemyślane i pozwalają na przedstawienie wyników w bardzo przejrzystej formie, co znacznie ułatwiło zapoznanie się z efektami przeprowadzonych badań, które wykazały w komórkach czerniaka niską ekspresję NOGO-A natomiast wysoką NOGO-A/B i NgBR. W badaniach zaobserwowano również istotne statystycznie różnice w nasileniu ekspresji NOGO-A/B w zależności od stopnia zaawansowania zmian. Odnotowano najwyższy poziom ekspresji tego białka w zmianach barwnikowych, pośredni w ogniskach pierwotnych, a w zmianach przerzutowych czerniaka poziom najniższy. Wykazano ujemną korelację ekspresji receptora NgBR w komórkach czerniaka z gęstością naczyń limfatycznych (D2-40-pozytywnych) w obszarze otaczającym ognisko pierwotne. W przeprowadzonych badaniach po sprawdzeniu współzależności ocenianych immunohistochemicznie markerów wykazano również istotną statystycznie ujemną korelację ekspresji NOGO-A/B z głębokością naciekania czerniaka mierzoną wg Breslowa. Poza tym dowiedziono, że w komórkach czerniaka niska ekspresji NOGO-A/B była skorelowana istotnie statystycznie z krótszym okresem przeżycia w stosunku do przypadków z wysoką ekspresją tego białka. Otrzymane wyniki zostały omówione w rozdziale "Dyskusja", który jest napisany rzeczowo i merytorycznie. W rozdziale tym lek. med. Jacek Calika odniósł się do dostępnych w piśmiennictwie publikacji innych autorów, wykazując dużą kompetencję, zrozumienie przeprowadzonych badań jak i krytyczną analizę własnych wyników w stosunku do innych badaczy. Doktorant pisząc go udowodnił, że potrafi ustosunkować się do wyników badań własnych w kontekście dobrze dobranego piśmiennictwa.

Uważam, że Doktorant osiągnął zamierzone cele o czym świadczą trzy wnioski kończące rozprawę doktorską. Wnioski wynikające z badań zostały jasno, logicznie sformułowane, mają one dużą wartość poznawczą, a trzeci z wniosków wskazuje na możliwość wykorzystania białka NOGO-B w przyszłości jako markera prognostycznego w czerniaku. A zatem w tym przypadku można mówić o przewidywanej wartości praktycznej.

W podsumowaniu recenzji stwierdzam, że uzyskane wyniki w dysertacji są spójne, ważne dla podjętej problematyki badawczej. Doktorant udowodnił, że potrafi samodzielnie sformułować i rozwiązać problem naukowy, dobrze dobrać i opanować techniki badawcze, które posłużyły Jemu do uzyskania wyników na dobrym poziomie, a także przeprowadzić

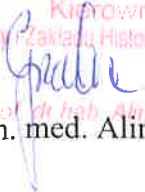
A/B, NgBR oraz markerów naczyń (CD31 i D2-40) w ocenianych przez Doktoranta przypadkach czerniaka.

Rozprawa doktorska obejmuje 107 stron maszynopisu, przygotowana jest starannie, napisana w sposób przejrzysty, zwięzły a zarazem zrozumiały. Napisana jest językiem poprawnym, z użyciem właściwej terminologii. Sposób edycji pracy jest prawidłowy, zauważyłam tylko kilka drobnych błędów literowych i gramatycznych, które nie umniejszają istotnych osiągnięć pracy a wspomniałam o nich jedynie z obowiązku. Ma ona układ typowy dla rozpraw doktorskiej, podzielona jest na następujące rozdziały: objaśnienia stosowanych skrótów, spis treści, wstęp, cel pracy, materiały i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo oraz spis tabel i rycin.

Wstęp jest obszerny i oparty o dobrze dobrane piśmiennictwo, które uwzględnia najnowszą wiedzę w zakresie tematyki badawczej. Rozdział ten jest zrozumiały i daje dobre podstawy do lektury dalszych części rozprawy, wskazuje także na dużą wiedzę Doktoranta w zakresie obranej przez Niego tematyki badawczej. Cel dysertacji został przez Doktoranta obszernie i dokładnie sformułowany. Było nim i) określenie nasilenia ekspresji białka NOGO-A, NOGO-A/B oraz receptora NgBR zarówno w komórkach znamion barwnikowych jak i komórkach czerniaka, a także antygenu Ki-67 w komórkach czerniaka, ii) dokonanie analizy korelacji nasilenia ekspresji białka NOGO-A, NOGO-A/B i receptora NgBR z wybranymi parametrami kliniczno-patologicznymi oraz ekspresją antygenu Ki-67 w badanych przypadkach czerniaka, iii) ocena ekspresji antygenów CD31 oraz D2-40 w komórkach śródbłonna naczyń krwionośnych i limfatycznych w badanych przypadkach czerniaka, iiiii) zbadanie korelacji ekspresji białek NOGO-A, NOGO-A/B i NgBR z gęstością naczyń wykazujących ekspresję antygenów CD31 oraz D2-40, iiiiii) określenie rokowniczego znaczenia ekspresji badanych białek NOGO-A, NOGO-A/B i NgBR oraz markerów naczyń (CD31, D2-40) w czerniaku.

Rozprawa doktorska została dobrze zaplanowana, a dobrane przez Doktoranta techniki badawcze opisane w rozdziale „Materiały i metody” pozwoliły na zrealizowanie założonego przez Niego celu badań, do których wykorzystano materiał archiwalny w postaci bloczków parafinowych wycinków guzów od 41 pacjentów z rozpoznaniem łagodnych zmian barwnikowych oraz 79 pacjentów z rozpoznaniem czerniaka zgodnie z opinią właściwej Komisji Bioetycznej nr KB – 381/2012 z dnia 24.10.2011. Eksperymenty przeprowadzono na materiale pochodzącym z ogniska pierwotnego czerniaka od 42 pacjentów oraz na materiale z przerzutów tego nowotworu od 37 chorych. Rozdział ten został napisany wyczerpująco, a przedstawiony w nim warsztat badawczy, który opierał się w głównej mierze na reakcjach

dyskusję swoich wyników z wynikami innych grup badawczych. A zatem, udowodnił, że posiada zdolności do prowadzenia samodzielnych badań naukowych. Rozprawa doktorska lek. med. Jacka Calika pt. „Rokownicze znaczenie ekspresji NOGO-A/B oraz receptora NgBR w czerniaku” spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.) kryteria rozprawy naukowej. Zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. med. Jacka Calika do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kierownik  
Katedry i Zakładu Histologii i Embriologii  
  
prof. dr hab. n. med. Alina Grzanka  
Prof. dr hab. n. med. Alina Grzanka