

**RECENZJA**  
**rozprawy doktorskiej**  
**lek. Małgorzaty Pieniążek pt.:**

**„Ocena ekspresji oraz wartości prognostycznej białek SPARC i N-kadheryny  
w czerniakach skóry”**

Badania nad molekularnymi mechanizmami melanomogenezy doprowadziły do ich powiązania z przejściem nabłonkowo-mezenchymalnym (ang. *epithelial-mesenchymal transition*, EMT). Nieprawidłowo aktywowane szlaki metaboliczne odpowiadają za złośliwienie melanocytów oraz inicjują EMT: wielotorowy proces skutkujący przemianą komórki nabłonkowej w taki sposób, że nabiera cech strukturalnych i właściwości komórki mezenchymalnej. Dlatego też praca Doktorantki, dotycząca ekspresji białek SPARC i N-kadheryny w pierwotnych i przerzutowych ogniskach czerniaka, ich związku z klasycznymi czynnikami kliniczno-histopatologicznymi oraz ich wpływu na przeżycia chorych, wpisuje się w nowoczesne analizy łączące badania podstawowe i praktykę kliniczną w onkologii.

Przedstawiona mi do recenzji dysertacja Pani Małgorzaty Pieniążek posiada tradycyjny, prawidłowy układ. Praca liczy 62 strony maszynopisu, zawiera 6 tabel, 9 wykresów i 6 mikrofotografii. Prawidłowo cytowane piśmiennictwo to 134 pozycje.

Wstęp zawarty jest na 10 stronach. Opisano w nim podstawowe aspekty związane z epidemiologią, kliniką i biologią czerniaków skóry. Wyjaśniono w sposób szczegółowy znaczenie białek SPARC i N-kadheryny w różnych aspektach biologii i kliniki, nowotworów oraz czerniaków skóry.

Cel pracy opisano na 2 stronach maszynopisu. W rozdziale tym w sposób jasny i logiczny sformułowano trzy cele pracy oraz szerzej omówiono je w podrozdziale opisującym hipotezę pracy.

Rozdział opisujący materiał i metody zajmuje 10 stron. Szczegółowo scharakteryzowano w nim badaną grupę 103 pacjentów. Materiał i sposób przeprowadzenia badania jest silną stroną pracy. Materiał badawczy składał się z archiwalnych bloczków parafinowych zawierających materiał tkankowy od 103 pacjentów z rozpoznanymi i leczonymi w latach 2005-2011 czerniakami skóry. Zbadano pięcioletnie przebiegi kliniczne, co jest odpowiednio długim czasem obserwacji i podnosi wartość badań. Rozdział zawiera również doskonałej jakości 6 mikrofotografii dokumentujących ekspresję badanych białek. W badaniu zastosowano metodykę badań immunohistochemicznych, opisywaną uprzednio w czasopismach medycznych o zasięgu międzynarodowym. Metodykę przedstawiono poprawnie, w szczególności, w sposób umożliwiający powtórzenie eksperymentu. Do oceny ekspresji badanego białka zastosowano półilościową metodę oceny nasilenia reakcji immunohistochemicznych, którą również ja uważam za optymalną w badaniach zaplanowanych przez Doktorantkę.

Koncepcja badań, dobór i liczebność grup chorych oraz użyte metody nie budzą żadnych zastrzeżeń. Analizę statystyczną wspomagał i konsultował profesjonalny biostatystyk co z pewnością podnosi jej wartość gwarantuje właściwe użycie testów i analiz. Jest ona kolejną bardzo silną stroną pracy. Jej wyniki zaprezentowano w sposób przejrzysty z użyciem tabel i wykresów.

Na dalszych 15 stronach Doktorantka streszcza obszernie wyniki badań. Zrealizowano cel pracy. Opisano ekspresję badanych białek, jej korelacje kliniczno-patologiczne oraz przeprowadzono analizę przeżycia po 5 latach obserwacji klinicznej w zależności od ekspresji badanych białek w guzie pierwotnym oraz - co niezwykle ciekawe i wartościowe dla analizy zjawiska EMT - w przerzutach węzłowych. Obserwacje poczynione przez Doktorantkę mają ciekawe i istotne implikacje kliniczne.

Rzeczowa dyskusja zajmuje 8 stron i jest oparta o aktualne doniesienia naukowe. Kończy się jednostronicowym podsumowaniem wyników w sposób jednoznaczny porządkujący wyniki. Rozdział ten wykazuje, że Doktorantka cechuje się umiejętnością prowadzenia naukowej dyskusji, opierającej się na wynikach badań własnych oraz badań przeprowadzonych przez innych autorów. Co ważne - Autorka zachowuje krytycyzm zarówno wobec własnych wyników jak i obserwacji innych autorów trafnie wskazując na silne i słabe strony różnych analiz.

W wyniku przeprowadzonych badań i analizy statystycznej wyników Doktorantka sformułowała 4 wnioski będące merytoryczną odpowiedzią na zadania sformułowane w celach i hipotezie badawczej. Wnioski są wyważone i opierają się w pełni na przeprowadzonych badaniach i analizach. Doktorantka wykazała, że wzmożona ekspresja białka SPARC i N-kadheryny w guzach pierwotnych badanych czerniaków skóry ma związek z niekorzystnym rokowaniem i wyższym stopniem zaawansowania choroby a białka SPARC i N-kadheryna współdziałają w progresji czerniaków skóry.

Pracę kończy spis piśmiennictwa, streszczenia pracy w języku polskim i angielskim oraz indeks skrótów.

Szczegółowa lektura pracy pozwoliła wykryć pewną ilość niedociągnięć edytorskich w tym:

- literówki,
- mało czytelne i trudne do interpretacji legendy do rycin, np. SPARC\_PIER\_IRS\_6p i temu podobne. Podpisy pod rycinami są jednoznaczne, jednak legendy nie spełniają swojego informacyjnego zadania.

Po lekturze bardzo szczegółowych i starannych wyników mam pewien niedosyt w części rozprawy zawierającej dyskusję. Chciałoby się dowiedzieć więcej o potencjalnym związku procesu EMT z limfangioinwazją, który to daje się spostrzec analizując tabele z korelacjami kliniczno-patologicznymi.

Ciekawa mogłaby się okazać szersza analiza zależności pomiędzy ekspresją badanych białek w guzie pierwotnym i przerzutach węzłowych wskazująca na podobieństwa lub różnice w białkowej sygnaturze guzów pierwotnych i przerzutów.

Wytłumaczeniem może być stosunkowo niewielka liczebność chorych z przerzutami węzłowymi utrudniająca wyciąganie daleko idących wniosków.

Żałuję również, że Doktorantka mało uwagi poświęciła bardzo ciekawemu, w mojej opinii, wynikowi swoich badań wskazującemu na fakt korelacji mikrosatelitozy z dużą intensywnością ekspresji białka SPARC w guzie pierwotnym. Znaczenie to może mieć potencjalne praktyczne znaczenie w terapii czerniaka skłaniające do poszerzenia marginesów wycięcia ponad zalecane standardy celem radykalizacji leczenia chirurgicznego.

Mniemam, że braki te wynikają jedynie z niezwykle bogatych wyników analiz i braku możliwości ich pełnego skomentowania w ograniczonej przecież formie jaką jest dysertacja doktorska. Mam nadzieję, że obserwacje te staną się jednak źródłem do publikacji w czasopiśmie medycznych o międzynarodowym zasięgu gdyż stanowią cenny głos w dyskusji nad biologią i kliniką czerniaka skóry.

**Wszystkie wymienione zastrzeżenia nie umniejszają wartości merytorycznej pracy a wszystkie cele pracy zostały zrealizowane i skomentowane. Po lekturze dysertacji lek. Małgorzaty Pieniążek oceniam ją bardzo wysoko. Rozprawa jest samodzielnym, opracowaniem oryginalnego materiału badawczego posiadającym aspekt nowości oraz potencjalny wymiar kliniczny.**

**Podsumowując recenzję stwierdzam, że oceniana praca lek. Małgorzaty Pieniążek pt.: „Ocena ekspresji oraz wartości prognostycznej białek SPARC i N-kadheryny w czerniakach skóry” spełnia kryteria przypisane rozprawom na stopień naukowy doktora 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.). Dlatego zwracam się z pełnym przekonaniem do Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie Pani Małgorzaty Pieniążek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

**Jednocześnie stawiam wniosek o wyróżnienie Autorki za rzetelne opracowanie nowatorskiego tematu badawczego.**

**Z wyrazami szacunku  
dr hab. n. med. Adam Maciejczyk**

**KIEROWNIK  
Zakładu Radioterapii  
dr hab. n. med. Adam Maciejczyk  
specjalista radioterapii onkologicznej  
prawo wyk. zaw. 2470192**

Wrocław, 21 maja 2015 r.