



Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek  
Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych  
Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej,  
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski

Olsztyn, 5.08.2023 r.

## **Recenzja pracy doktorskiej lek. Macieja Foksa**

**na podstawie rozprawy pt.**

***„Prognostyczne wybranych komórek układu immunologicznego  
w mikrośrodoisku czerniaka skóry”***

**Promotor: dr hab. n. med. prof. uczelni Olga Stasikowska-Kanicka**

W przedstawionej mi do recenzji rozprawie doktorskiej lek. Macieja Foksa pt. „Prognostyczne wybranych komórek układu immunologicznego w mikrośrodoisku czerniaka skóry” postawiono za główny cel zbadanie prognostycznego znaczenia wybranych komórek układu immunologicznego oraz efektorów szlaku sygnałowego Hippo w czerniaku skóry.

W porównaniu z większością innych raków skóry, cechą czerniaka jest duża zdolność do przerzutów, chociaż mechanizmy, które to powodują, nie są dobrze poznane. Szlak Hippo jest kluczowym regulatorem wzrostu komórek, który jest rozregulowany w wielu nowotworach. Obejmuje on szereg cytoplazmatycznych białek supresorowych nowotworów, w tym Merlin oraz kinazy Lats1/2 i MST1/2. Gdy szlak jest aktywny, utrzymuje aktywatory transkrypcji,





KATEDRA I KLINIKA DERMATOLOGII, CHOROÓB PRZENOSZONYCH DROGĄ PŁCIOWĄ I IMMUNOLOGII KLINICZNEJ

białko związane z Yes (YAP) i TAZ, w postaci fosforylowanej w cytoplazmie, zapobiegając proliferacji komórek. Kiedy szlak Hippo jest inaktywowany, YAP i TAZ są przemieszczane do jądra i indukują ekspresję różnych białek związanych z wejściem w cykl podziału komórki, takich jak cyklina D1 i Fox M1, jak również hamujących apoptozę. Dotychczasowe dane sugerują, że YAP jest krytycznym regulatorem przerzutów czerniaka, ponieważ aktywność YAP jest podwyższona prawie wyłącznie w inwazyjnej klasie linii komórkowych czerniaka. YAP jest wymagany do inwazji komórek czerniaka, a nadaktywność YAP może zmienić fenotyp komórek czerniaka z proliferacyjnego na inwazyjny. Dlatego temat podjęty przez Doktoranta jest istotny i nowatorski, a szlak Hippo może być obiecującym celem dla przyszłych terapii.

Projekt badawczy uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej przy UM w Łodzi nr RNN/120/19/KE z dnia 12 lutego 2019 r.

Rozprawa ma klasyczny podział na rozdziały – wykaz skrótów, wstęp, cele, materiał i metody, wyniki badań, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo, streszczenie w języku polskim i angielskim, spis tabel, rycin i fotografii, zgodnie z wymogami formalnymi zawartymi w Ustawie o Stopniach i Tytułach Naukowych. Na uwagę zasługuje zamieszczenie pięknych, dobrej jakości zdjęć w podrozdziale „Dokumentacja fotograficzna”.

Praca zawiera 93 strony tekstu, 4 tabele, 18 rycin i 16 zdjęć. W pracy znajduje się odniesienie do 221 pozycji piśmiennictwa krajowego i zagranicznego, z czego aż 132 zostało opublikowanych w ostatnich 10 latach. Piśmiennictwo cytowane z drobnymi błędami edytorskimi.

Wstęp zawiera dokładne omówienie patogenezy czerniaka, roli mikrośrodowiska nowotworu oraz szlaku Hippo, co w sposób bardzo logiczny przygotowuje czytelnika do zrozumienia koncepcji badań Doktoranta. Reasumując, rozdział ten zawiera istotną wiedzę świadczącą o merytorycznym przygotowaniu Kandydata i stanowiącą podstawy teoretyczne badań, co zostało przedstawione w rozdziale „Cele”.





Oprócz celu głównego, którym było zbadanie prognostycznego znaczenia wybranych komórek układu immunologicznego oraz efektorów szlaku sygnałowego Hippo w czerniaku skóry, Doktorant postawił sobie cele podrzędne:

1. Zbadanie liczebności wybranych komórek mikrośrodowiska nowotworu: makrofagów CD68+, CD163+ (M2), iNOS+ (M1), limfocytów CD8+, komórek dendrytycznych CD1a+ oraz gęstości mikronaczyń (MVD, CD34+) w 63 przypadkach czerniaka skóry, podzielonych na cztery grupy wg skali Breslowa.

2. Zbadanie immunоекспresji wybranych białek ścieżki sygnałowej Hippo – YAP i TAZ, w wybranych przypadkach czerniaka skóry, podzielonych na cztery grupy wg skali Breslowa.

3. Zbadanie zależności pomiędzy liczebnością wybranych komórek mikrośrodowiska, gęstością mikronaczyń, a immunоекспresją białek YAP i TAZ.

4. Zbadanie zależności pomiędzy liczebnością wybranych komórek mikrośrodowiska, gęstością mikronaczyń oraz immunоекспresją białek YAP i TAZ, a głębokością naciekania według skali Breslowa.

5. Zbadanie związku pomiędzy liczebnością wybranych komórek mikrośrodowiska, gęstością mikronaczyń, immunоекспresją białek YAP i TAZ, a wskaźnikiem 5-letniego przeżycia.

W rozdziale „Materiały i metody” w sposób czytelny została omówiona technika badania histopatologicznego i immunohistochemicznego, użytych do oceny 63 materiałów tkankowych czerniaka. Metody badawcze zostały dobrane prawidłowo i umożliwiły realizację postawionych sobie celów.

Rozdział „Wyniki” zawiera opis rezultatów przeprowadzonych badań. Złożony jest z rycin i tabel z opisem uzyskanych wyników, co ułatwia czytelnikowi ich analizę. We wszystkich badanych przypadkach czerniaka Doktorant wykazał obecność badanych komórek (makrofagów – CD68+, CD163+, iNOS+, limfocytów CD8+, komórek dendrytycznych CD1a+), oraz naczyń (CD34+), jak również immunоекспresję białek TAZ i YAP. Ponadto stwierdził istotne statystycznie różnice w liczebności badanych komórek, gęstości mikronaczyń oraz immunоекспresji białek TAZ i YAP głównie pomiędzy skrajnymi grupami





czerniaków. Wykazał obecność korelacji pomiędzy immunoekspresją białek ścieżki sygnałowej Hippo TAZ i YAP a liczebnością badanych komórek mikrośrodowiska. Co więcej, wraz ze wzrostem głębokości nacieku czerniaka w skali Breslowa liczebność makrofagów CD68+ i CD163+, gęstość mikronaczyń (MVD; CD34+) oraz jądrowa immunoekspresja TAZ oraz YAP rosły, natomiast liczebność makrofagów iNOS+, CD1a+ komórek dendrytycznych oraz limfocytów CD8+ malała. Zwiększona liczebność makrofagów CD68+ i CD163+, zwiększona gęstość mikronaczyń (MVD; CD34+) oraz wyższa jądrowa immunoekspresja TAZ oraz YAP były związane z krótszym całkowitym czasem przeżycia, natomiast zwiększona liczebność limfocytów CD8+ była związana z dłuższym czasem przeżycia. Wyniki badań są bardzo interesujące i potwierdzają dotychczasowe hipotezy.

Dyskusja przeprowadzona jest w sposób dojrzały, logiczny. Autor w sposób logiczny i przystępny tłumaczy wpływ uzyskanych wyników na biologię czerniaka, co jest dużą sztuką przy tak skomplikowanych zależnościach. Ponadto Doktorant poddał ocenie wyniki swoich badań z aktualnymi istniejącymi doniesieniami w literaturze zagranicznej. Rozdział ten świadczy, że Doktorant bardzo swobodnie porusza się w tematyce i prezentuje w sposób bardzo ciekawy dotychczasowe osiągnięcia przeprowadzonych badań.

Wnioski przeprowadzonych badań są bardzo interesujące i w pełni odpowiadają na postawione cele pracy. Szczegółowa analiza kooperacji pomiędzy komórkami nowotworowymi a komórkami mikrośrodowiska oraz poznanie mechanizmów modulujących ich działanie, w tym wyjaśnienie roli ścieżki sygnałowej Hippo, może mieć istotne znaczenie w rozwoju skutecznej terapii czerniaka.

W związku z powyższym, przedstawiona mi do recenzji praca spełnia warunki osiągnięcia naukowego, o którym mowa w art. 16 ust. 2 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 ze zm.)

Podsumowując, przedstawioną mi rozprawę doktorską oceniam bardzo pozytywnie. Wybranie ciekawego tematu, prawidłowo dobrane metody badawcze oraz analizy statystyczne, dobór literatury, wskazują, że lek. Maciej Foks jest osobą umiejącą prowadzić





KATEDRA I KLINIKA DERMATOLOGII, CHOROÓB PRZENOSZONYCH DROGĄ PŁCIOWĄ I IMMUNOLOGII KLINICZNEJ

badania naukowe, oraz wyciągać odpowiednie wnioski. W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. Macieja Foksa do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na bardzo dobre przygotowanie projektu badawczego wnioskuję o wyróżnienie.

Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek

KIEROWNIK  
Katedry i Kliniki Dermatologii,  
Chorób Przenoszonych Drogą Płciową  
i Immunologii Klinicznej  
*prof. dr hab. n. med. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek*



