



UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Zakład Immunopatologii i Biologii Molekularnej

Prof. dr hab. Michał Jeleń

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek.med Macieja Foksa

pt.: „Immunoekspresja i znaczenie prognostyczne wybranych komórek układu immunologicznego w mikrośrodowisku czerniaka skóry”.

Recenzji pracy dokonałem zgodnie z uchwałą Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi powołującą mnie na recenzenta w powyższym przewodzie doktorskim.

Rozwijający się w każdej lokalizacji z komórek barwnikowych czerniak złośliwy należy do najbardziej heterogennych nowotworów człowieka w kontekście rokowania długoterminowego, niezależnie od stadium zaawansowania klinicznego. Przeżycia 5 letnie w III stadium (regionalnym) klinicznym wg. danych wahają się od 14% do 85%.

Jedynymi powszechnie przyjętymi w praktyce histopatologicznej czynnikami prognostycznymi w czerniaku skóry są parametry ujęte w 8 edycji klasyfikacji AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) obejmujące skalę Breslowa (grubość nacieku) oraz obecność owrzodzenia. Inne czynniki morfologiczne, które powinny być ujęte w rozpoznaniu histopatologicznym (wskaźnik mitotyczny, obecność i stopniowanie nacieku limfocytarnego, inwazja naczyń limfatycznych, obecność cech regresji i mikrosatelitozy) wymagają dalszych badań. Kolejnym, niezwykle istotnym czynnikiem prognostycznym jest stan regionalnych węzłów chłonnych.

W ostatnich latach odnotowujemy niezwykle postęp w badaniach nad poznaniem biologii molekularnej czerniaka co zaowocowało wprowadzeniem leczenia ukierunkowanego molekularnie oraz immunoterapii.

Badania nad czynnikami prognostycznymi i predykcyjnymi ostatnich lat w czerniaku poświęcone są limfangioinwazji, znaczeniu odsetka i dystrybucji limfocytów CD8 i CD4 (TILs), ocenie znaczenia białek strukturalnych aparatu Golgiego. Pojawia się też wiele badań nad oceną cech morfologicznych i liczby jąder, inkluzji śródjądrowych oraz wielu białek (SPARC, N-cadherin, ALCAM, ADAM-10, PLK1 i wielu innych).

W nurt tych badań nad czynnikami prognostycznymi w czerniaku złośliwym skóry wpisują się badania Doktoranta lek. med. Macieja Foksa przedstawione w niniejszej rozprawie doktorskiej.

1. Ocena formalna.

Rozprawa doktorska lek. med. Macieja Foksa została przygotowana w Zakładzie Technik Diagnostycznych w Patomorfologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Wybór tematu badawczego, mającego duże znaczenie poznawcze i aplikacyjne uważam za bardzo trafny, zaś na jej promotora dr hab. n. med. Olgi Stasikowskiej-Kanieckiej, doświadczonego badacza ze znaczącym dorobkiem naukowym, za niezwykle trafny i odpowiedni.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska jest zwartym wydrukiem komputerowym, liczącym 93 strony i składającym się z typowych dla prac doktorskich rozdziałów. Wstęp jest doskonałym wprowadzeniem do tematyki badań, w którym Doktorant omawia całą problematykę dotyczącą biologii, epidemiologii, patogenezy oraz zagadnienia z zakresu patomorfologii i kliniki czerniaka. Rozdział ten może być doskonałym wprowadzeniem w zagadnienia nowotworów skóry dla studentów medycyny.

2. Ocena merytoryczna.

A. Znajomość źródeł wiedzy.

Umiejętnie dobrane piśmiennictwo cytowane przez Doktoranta w całości to 221 pozycji z ostatnich kilku lat, a więc jak najbardziej aktualne. Sposób w jaki Doktorant cytuje piśmiennictwo pozwala czytelnikowi przekonać się, że Doktorant nie tylko to piśmiennictwo zgromadził ale także ze zrozumieniem przeczytał.

B. Poprawność wyprowadzania celów badawczych.

Doktorant wyznacza sobie 5 szczegółowych celów badawczych, są to:

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

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

Cele badawcze, które Doktorant w pełni zrealizował, uważam za w pełni uzasadnione i przydatne nie tylko w zrozumieniu biologii czerniaka, ale przede wszystkim w codziennej praktyce klinicznej.

C. Poprawność wyboru grupy badawczej.

Na przeprowadzenie badań lek. med. Maciej Foks uzyskał zgodę nr RNN/120/19/KE Komisji Bioetycznej przy UM w Łodzi z dnia 12 lutego 2019 r.

Material badawczy stanowiły bloczki parafinowe pochodzące od 63 pacjentów z rozpoznaniem czerniakiem złośliwym, przysyłane do rutynowej diagnostyki histopatologicznej w laboratorium patomorfologicznym Diagnostyka Consilio Sp z.o.o. w Łodzi. Dobór i liczebność grupy badawczej i metod badawczych uważam za właściwe i reprezentatywne.

D. Adekwatność zastosowanych technik badawczych w stosunku do zakładanych celów.

Preparaty poddawane były standardowej obróbce histopatologicznej i barwione rutynowymi, przyjętymi w diagnostyce histopatologicznej metodami. Zastosowane w badaniach metody immunohistochemiczne Doktorant przeprowadził zgodnie z obowiązującymi procedurami badawczymi. Oceny ekspresji markerów immunohistochemicznych dokonał stosując ogólnie przyjęte w histopatologii skale ocen. Ekspresję wykrywanych białek skorelował w wybranych parametrami morfologiczno-klinicznymi. Zastosowane celem obiektywizacji wyników badań, metody statystyczne uważam za odpowiednie i

wystarczająco weryfikujące hipotezy badawcze na odpowiednim poziomie istotności statystycznej.

E. realizacja celów badawczych zawarte we wnioskach.

Z przeprowadzonych badań lek. med. Maciej Foks wyciąga 4 trafne wnioski będące odpowiedzią na zadane w celach pracy pytania, które świadczą o dobrym przygotowaniu Doktoranta do prowadzenia prac badawczych. Cele pracy uważam za w pełni przez Autora zrealizowane.

F. Uwagi

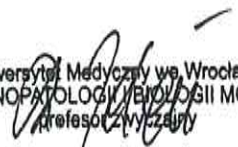
Nie mam uwag merytorycznych do recenzowanej pracy. Uwaga poniższa jest uwagą czysto techniczną, którą Doktorant łatwo skoryguje podczas przygotowywania pracy do publikacji, a dotyczy ona jakości mikrofotografii. Nie udało się Autorowi osiągnąć białego czystego tła co spowodowało inne niż w rzeczywistości zabarwienie preparatów, a przez to na niektórych mikrofotografiach opisywane przez Doktoranta reakcje immunohistochemiczne są niewidoczne, np. na fotografiach nr. 8, 12, 13, 14 i 16. Uwaga ta oczywiście w żadnej mierze nie obniża mojej bardzo wysokiej oceny recenzowanej przeze mnie pracy.

G. Wniosek końcowy.

Po zapoznaniu się z pracą lek.med. Macieja Foksa stwierdzam, że spełnia ona wszelkie wymogi formalne stawiane pracom na stopień naukowy doktora nauk medycznych. **Zwracam się więc z wnioskiem do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o odpuszczenie lek. med. Macieja Foksa do dalszych etapów postępowania w przewodzie doktorskim. Zwracam się również z wnioskiem do Wysokiej Rady o przyznanie nagrody**

naukowej dla Doktoranta zgodnie z wymogami przyjętymi na
Uniwersytecie Medycznym w Łodzi.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
ZAKŁAD IMMUNOPATOLOGII I BIOLOGII MOLEKULARNEJ
profesor zwyczajny


prof. dr hab. Michał Jeleń