



22 sierpnia, 2019

Profesor Andrzej T Slominski, MD, PhD
Zakład Dermatologii
Uniwersytet Alabama w Birmingham
Birmingham, Alabama 35294
USA

Recenzja rozprawy doktorskiej

Mgr Mateusza Matusiaka
"Ekspresja PD-L1 w komórkach nowotworowych i komórkach układu
immunologicznego – znaczenie prognostyczne i predykcyjne w raku urotelialnym
pecherza moczowego."

Opinia ogólna

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska Pana mgr Mateusza Matusiaka jest opracowaniem, które oceniam pozytywnie. Praca opiera się na przemyślanym i dobrze zaplanowanym cyklu doświadczeń, które poszerzają wiedzę na temat ekspresji PD-L1 wpływającego na rozwój i progresję raka urotelialnego pecherza moczowego, która może służyć do optymalizacji diagnozy i terapii w warunkach klinicznych. Immunoterapia reprezentuje jedną z najbardziej skutecznych metod terapeutycznych dla zaawansowanych nowotworów. W tym kontekście prezentowana praca doktorska reprezentuje ważne osiągnięcie w powyższych dziedzinach

Znaczenie problematyki podjętej w recenzowanej pracy

Rak pecharza moczowego jest ważnym problemem klinicznym na świecie. Pomimo wzrostu wiedzy o jego prezentacji, potrzebne są nowe metody diagnostyczne przewidujące biologiczne właściwości nowotworu i jego reakcje na leczenie. Dlatego wybór modelu i problemu do badań w tej pracy doktorskiej jest prawidłowy, logiczny i dobrze udokumentowany

Odpowiedź immunologiczna przeciwko tkance nowotworowej reprezentuje bardzo ważną odpowiedź organizmu przeciwko nowotworom i decyduje w wielu wypadkach o naturalnej historii choroby. Wiele nowotworów unika odpowiedzi anty-nowotworowej poprzez aktywację immunologicznych punktów kontroli. Jednym z receptorów odpowiedzialnych za hamowanie odpowiedzi immunologicznej jest PD-1, który występuje na powierzchni limfocytów i komórek NK. PD-1 jest pobudzany przez odpowiednie ligandy: PD-L1 and PD-L2. W tym kontekście szlak sygnałowy PD-1/PD-L1 odgrywa kluczową rolę w deregulacji limfocytów w fazie efektorowej odpowiedzi immunologicznej. Tak że decyzja o zbadaniu PD-L1 ekspresji w zależności od progresji nowotworowej jest prawidłowa.

Identyfikacja odpowiednich biomarkerów, na podstawie których można byłoby identyfikować chorych mających największe prawdopodobieństwo zysku z odpowiedniej terapii,

czy też dokonać prawidłowej prognozy i predykcji jest bardzo ważne w chorobach nowotworowych. Dlatego w celu poprawy efektywności docelowej terapii u ludzi, niezbędne jest prowadzenie badań klinikopatologicznych nad określonymi markerami odpowiedzi immunologicznych przeciwko nowotworom. Wybór modelu badawczego jakim jest ekspresja PD-L1 w zależności od progresji nowotworu raka pęcherzowego jest optymalny. Nie tylko pozwoli na zdefiniowanie nowych markerów ale także pomoże w wyborze odpowiednich metod leczniczych w dziedzinie immunoterapii.

Dlatego temat podjęty przez Autora jest ważny i bardzo aktualny z trzech powodów: (1) model eksperymentalny – rak pęcherza moczowego, (2) koncentracja na materiale ludzkim z powodu braku odpowiednich modeli zwierzęcych tego nowotworu do badania patobiologii i, (3) identyfikowanie istotnych klinicznie szlaków sygnałowych dla immunoterapii celowanej i predykcji procesu przerzutowania. Dlatego temat zaproponowany przez Doktoranta może znaleźć odpowiedź na część z tych pytań, które są wyzwaniem dla współczesnej onkologii.

Wartość merytoryczna rozprawy

Do najbardziej oryginalnych osiągnięć Doktoranta należy zaliczyć ocenę ekspresji PD-L1 w odniesieniu do histo-klinicznych wykładników złośliwości raka urotelialnego pęcherza moczowego. Ponadto korelacja zmian w ekspresji PD-L1 w odpowiednim histopatologicznym kontekście w zależności od prawdopodobieństwa przeżycia jest bardzo ważna. Pozwoli to na użycie tych markerów do odpowiedniej prognozy. Ponadto ocena ekspresji PD-L1 pozwoli na odpowiedni wybór strategii do modulacji odpowiedzi immunologicznej używając anty-PD-L1 przeciwciał. Te ostatnie czynniki zasługują na wyróżnienie.

W pracy Doktorant stosował techniki histopatologii i immunocytochemii w relacji do diagnostyki histopatologicznej. Odpowiednie metody statystyczne były użyte i klinikopatologiczna analiza została prawidłowo przeprowadzona.

Praca doktorska liczy 81 stron, ma 34 figury, 19 wykresów i 10 tabel. Praca cytuje 98 reprezentatywnych publikacji. Ważny załącznik jest reprezentowany przez zgodę komisji bioetycznej nad badaniami nad materiałem ludzkim.

We **Wstępie** Doktorant prawidłowo podaje rys historyczny i sumuje obecną wiedzę na temat immunologicznych punktów kontroli, odpowiednio prezentuje medyczny i naukowy problem i definiuje co powinno być zrobione w tej dziedzinie.

Rozdział **Materiał i Metody** jest prawidłowo napisany. Doktorant przedstawia materiał ludzki i kliniczne informacje w prawidłowy sposób używając tabel, wykresów i rycin w sposób logiczny i przekonujący.

Metodologia jest dobrze i wyczerpująco opisana. Statystyka jest dobrze opisana i odpowiednie testy zostały użyte

Rozdział **Wyniki** obejmuje 14 stron, podzielonych na 9 logicznych podrozdziałów. Opis wyników jest prawidłowy i łatwy do analizy. Prezentacja i analiza wyników jest solidna z użyciem prawidłowych metod. Statystyczne metody są prawidłowe. Graficzna prezentacja jest solidna. Kliniczna korelacja zmian jest prawidłowa i solidna. W sumie wyniki są dobrze zaprezentowane i odpowiednio przeanalizowane i przedyskutowane

Dyskusja liczy 6 stron, w którym Autor omawia przedstawione wyniki w kontekście zaprezentowanych wyników. Dyskusja przedstawiona została poprawnie w oparciu o najnowszą literaturę światową. Na szczególną uwagę zasługuje ostrożność Doktoranta w wyciąganiu wniosków i krytyczny stosunek do wyników nie popartych dobrą analizą statystyczną.

Na uwagę zasługuje dyskusja na temat roli PD-L1 w odniesieniu do nowotworów. Autor przedstawia zalety tych markerów i ich przydatność w badaniach patobiologii nowotworów, identyfikowaniu istotnych klinicznie szlaków sygnałowych i tarcz dla terapii immunologicznej. Dyskutuje z wynikami innych autorów na temat różnic w interpretacji, dając tym samym dowód rzetelności naukowej.

Autor przekonuje czytelnika o wadze rzetelnej analizy histopatologicznej w kontekście klinicznym, co udało się Jemu pokazać w ocenianej pracy.

Dyskusję kończy Podsumowanie i Wnioski końcowe, które zawierają 3 odpowiedzi, na taką samą liczbę pytań, które Doktorant postawił sobie w celu pracy. W ocenie tego recenzenta wnioski są prawidłowo sformułowane.

Prace kończy prawidłowo napisane **Streszczenie** w języku polskim i języku angielskim.

Poprawność redakcyjna rozprawy

Starannie przygotowany maszynopis pracy liczy 81 stron, podzielony został na prawidłowo zaprojektowane rozdziały, z licznymi podrozdziałami. Tabele, ryciny i wykresy są prawidłowo przygotowane i merytoryczne. Praca ma także wykaz skrótów stosowanych w pracy, streszczenie w języku polskim i angielskim, oraz wykaz pozycji cytowanej literatury. Procedury związane z histopatologicznymi i immunocytochemicznymi badaniami, oceną parametrów wzrostu, obserwacją i kliniczną korelacją wykonane zostały poprawnie, zgodnie z procedurami zalecanymi przez organizacje międzynarodowe. Wszystkie testy zostały przedstawione w sposób bardzo klarowny. Doktorant poprawnie zastosował metody statystyczne, umiejętnie przeprowadził dyskusje z dostępnymi wynikami innych autorów, cytując adekwatne i aktualne prace, oraz wyciągając właściwe wnioski. Praca napisana jest jasno i w ładnym stylu, bez zbędnych treści, ze starannie przygotowaną stroną graficzną.

Uwagi krytyczne

Praca jest dostatecznie klarowna i nie mam żadnych ważnych uwag krytycznych.

Pytanie do Doktoranta

W jakim czasopiśmie zamiecha opublikować swoje wyniki. Sugeruje wybór czasopisma anglojęzycznego z dobrym impact factor, ponieważ wyniki są solidne, oryginalne i powiększają naukową wiedzę w tej dziedzinie.

Ocena końcowa



Przedstawioną do oceny pracę doktorską jest bardzo cennym opracowaniem, które zawiera oryginalne wyniki. Autor wykazał predyspozycje i umiejętności wykorzystania wielu technik i metod badawczych, wykazał się doskonałą znajomością piśmiennictwa i umiejętnością rozwiązywania problemu badawczego. Jego rozprawa zawiera elementy nowe i wartościowe, w istotny sposób przyczyniające się do poszerzenia wiadomości na temat progresji nowotworowej w zależności od ekspresji PD-L1. Ponadto badania podkreślają znaczenie prognostyczne i predykcyjne dla ekspresji PD-L1 w raku urotelialnym pęcherza moczowego.

Powyższa praca w moim przekonaniu spełnia wszystkie warunki rozprawy na stopień doktora nauk przyrodniczych i medycznych.

Ja, niżej podpisany stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska Pana mgr Mateusza Matusiaka spełnia warunki określone w art. 13.1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 poz. 882 z późn. zmianami) i wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Mikołaja Kopernika o dopuszczenie doktoranta Mateusza Matusiaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

22 sierpnia, 2019

.....
data sporządzenia recenzji

Andrzej T. Slominski, MD, PhD
Endowed Professor of Dermatology
Professor of Pathology
Senior Scientist, Comprehensive Cancer Center
Cancer Chemoprevention Program

.....
podpis recenzenta