



22 sierpnia, 2019

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

Recenzja rozprawy doktorskiej

Doktoranta Jaroslawa Starzynskiego

**"Ocena ekspresji ROR α i ROR γ w odniesieniu do histoklinicznych wykładników
złośliwości raka urotelialnego pecherza moczowego."**

Opinia ogólna

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska Pana Jaroslawa Starzynskiego jest opracowaniem, które oceniam pozytywnie. Praca opiera się na przemyślanym i dobrze zaplanowanym cyklu doświadczeń, które poszerzają wiedzę na temat receptorów jądrowych wpływających na rozwój i progresję raka urotelialnego pecherza moczowego, które mogą służyć do optymalizacji diagnozy i terapii w warunkach klinicznych.

Znaczenie problematyki podjętej w recenzowanej pracy

Rak pecherza 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.

Receptory jądrowe pełnią bardzo ważną rolę w regulacji funkcji komórkowych zarówno tych normalnych jak i patologicznych, których przykładem są komórki nowotworowe. Retinoic acid orphan receptors alpha (A) i gamma (C) (ROR α and γ) należą do bardzo ważnej rodziny receptorów jądrowych regulujących szereg ważnych funkcji. Ich rola w onkogenezie jest stopniowo doceniana przez wielu badaczy naukowych. Tę decyzję o zbadaniu ich ekspresji w zależności od progresji nowotworowej jest prawidłowa.

Brak jest biomarkerów, na podstawie których można byłoby identyfikować chorych mających największe prawdopodobieństwo zysku z odpowiedniej terapii. Dlatego w celu poprawy efektywności docelowej terapii u ludzi, niezbędne jest prowadzenie badań klinikopatologicznych nad określonymi receptorami w prawidłowych tkankach i tkankach nowotworowych. Wybór modelu badawczego, który by monitorował zmiany w ekspresji ROR α and γ w zależności od progresji nowotworu raka pecherzowego jest optymalny. Nie tylko pozwoli na zdefiniowanie nowych markerów, ale także pomoże w wyborze odpowiednich metod leczniczych skierowanych na regulację zmian fenotypowych poprzez akcje na ROR α and ROR γ .

Dlatego temat podjęty przez Autora jest ważny i bardzo aktualny z dwóch powodów: (1) model eksperymentalny – rak pęcherza moczowego, (2) koncentracja na materiale ludzkim z powodu braku odpowiednich modeli zwierzęcych tego nowotworu do badania patobiologii i identyfikowania istotnych klinicznie szlaków sygnałowych dla terapii celowanej i 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 ROR α and ROR γ w odniesieniu do histo-klinicznych wykładników złośliwości raka urotelialnego pęcherza moczowego. Ponadto korelacja zmian w ekspresji ROR α and ROR γ w odpowiednim histopathologicznym kontekście w zależności od prawdopodobieństwa przeżycia jest bardzo ważna. Pozwoli to w użyciu tych markerów do odpowiedniej prognozy. Ponadto ekspresja receptorów pozwoli na odpowiednie wybranie ligandów do modulacji ich aktywności w kontekście terapii. Te dwa ostatnie czynniki zasługują na wyróżnienie.

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

Praca doktorska liczy 67 stron, ma 6 figur, 23 wykresy i 5 tabel. Praca cytuje 83 reprezentatywne publikacje. Ważnym załącznikiem jest zgoda komisji bioetycznej nad badaniami nad materiałem ludzkim.

We **Wstępie** Doktorant prawidłowo podaje rys historyczny, odpowiednio prezentuje medyczny i naukowy problem i definicję 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 i rycin w czytelny sposób.

Metodologia jest dobrze i wyczerpująco opisana. Statystyka jest dobrze opisana i dobrze opisane są parametry kalkulowane

Rozdział **Wyniki** obejmuje 23 strony, podzielone na logiczną serię 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 prawidłowo i solidnie przeprowadzona. 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 ROR α and ROR γ 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

biologicznych. 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 67 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 dyskusję 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

Klarowność końcowych wyników mogła być zwiększona przez końcową figurę sumującą wyniki i proponującą hipotezę na temat ROR α and ROR γ w odniesieniu do progresji nowotworu metod leczniczych

Pytanie do Doktoranta

W jakim czasopiśmie zamieścić opublikować swoje wyniki. Sugeroję wybór czasopisma anglojęzycznego z dobrym impact faktorem, 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 ROR α and ROR γ . Ponadto badania identyfikują te receptory jako tarcze do bioregulacji w terapii nowotworowej.

Moje uwagi, przede wszystkim o charakterze redakcyjnym, nie wpływają na całościową, wysoce pozytywną ocenę omawianej pracy, która w moim przekonaniu spełnia wszystkie warunki rozprawy na stopień doktora nauk przyrodniczych i medycznych.

Ja, niżej podpisany stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska Pana doktoranta Jarosława Starzyskiego 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 Jarosława Starzyskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

22 sierpnia, 2019

.....
data sporządzenia recenzji

.....
podpis recenzenta

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