



RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ PRZYGOTOWANEJ PRZEZ LEK. GRZEGORZA STAWARZA

Tytuł rozprawy doktorskiej: „Zmiany molekularne w jasnokomórkowym raku nerki”

Promotor: dr hab. Elżbieta Sarnowska, prof. Instytutu

Promotor pomocniczy: dr hab. Natalia Rusetska

Recenzent: dr hab. Damian Gaweł, prof. CMKP

Opinię przygotowano w odpowiedzi na pismo z dn. 08.10.2024 skierowane przez Pana prof. Zbigniewa Noweckiego, Koordynatora ds. przewodów doktorskich Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej Curie – Państwowego Instytutu Badawczego.

Kandydat jest absolwentem Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze. Obecnie pracuje jako lekarz rezydent i jest w trakcie specjalizacji w dziedzinie urologii w Międzyleskim Szpitalu Specjalistycznym w Warszawie. Od 2021 roku jest związany z Zakładem Immunoterapii Eksperymentalnej NIO - PIB w Warszawie, gdzie pod kierunkiem Promotora i zarazem Kierownika Zakładu - P. dr hab. Elżbiety Sarnowskiej, przeprowadził badania będące podstawą ocenianej dysertacji. Dotychczas opublikował jedną publikację w *Neurological Research* (wydawnictwo Taylor&Francis) o 5-letnim wskaźniku IF > 2 należącym do kategorii Q2 (medycyna).

Wartość naukowa rozprawy

Praca jest związana z zainteresowaniami klinicznymi Kandydata i dotyczy badań nad patogenezą jasnokomórkowego raka nerki (ccRCC), trzeciego co do częstości występowania nowotworu złośliwego układu moczowego. Rak ten stanowi do 80% wszystkich przypadków raka nerki i cechuje się najwyższą śmiertelnością. W świetle wciąż słabo poznanej patogenezы ccRCC, każde nowe doniesienie naukowe poszerzające wiedzę na temat skomplikowanej biologii komórek raka oraz roli



mikrośrodowiska w patogenezie jest niezwykle ważne i cenne, zarówno z naukowego, jak i klinicznego punktu widzenia.

Kandydat podjął się analizy potencjalnej zależności pomiędzy komórkami nowotworowymi, a limfocytami T stanowiącymi istotny element mikrośrodowiska guza. Analizował poziom ekspresji i ilość receptora onkostatyny M (białka OSMR), czynnika immunosupresyjnego IDO1 oraz proteazy TMPRSS2 w limfocytach naciekających nowotwór oraz w samym guzie pierwotnym ccRCC. Ważnym elementem tych badań jest przeprowadzenie analiz z użyciem liczego materiału klinicznego pobranego od trzech grup: pacjentów bez wznowy; pacjentów, u których nastąpiła wznowa; oraz pacjentów z chorobą pierwotnie rozsiałą. Uzyskane wyniki skonfrontował z danymi kliniczno-patologicznymi chorych w celu wykazania potencjalnych zależności pomiędzy ilością badanych białek w badanych tkankach, a zaawansowaniem choroby.

Badania te są nowatorskie i wpisują się w poszukiwanie nowych czynników prognostycznych związanych ze zmianami przerzutowymi oraz służą lepszemu poznaniu procesów komórkowych związanych z progresją guza na poziomie molekularnym. Przeprowadzone przez Doktoranta analizy wskazują, że białko OSMR może pełnić istotną funkcję w patogenezie ccRCC. Wraz z białkiem IL-31RA tworzy kompleks receptora dla interleukiny 31 (IL-31), która z kolei odgrywa ważną rolę w przekazywaniu sygnału i przez to regulacji trzech kluczowych szlaków sygnałowych: MAPK, PI3K/AKT i JAK/STAT. Kandydat zaobserwował zwiększoną ilość OSMR na limfocytach T stanowiących składową mikrośrodowiska guza oraz wykazał silną korelację ilości OSMR ze stopniem zaawansowania choroby. Jest to nowa cenna informacja, ponieważ dotychczasowe doniesienia (tj. opublikowany w 2020 manuskrypt autorstwa Yoda *et al.* analizujący ekspresję wybranych białek w materiale pobranym od pacjentów z kostniakomięsakami, w tym również na limfocytach naciekających nowotwór) nie wzmiankował o białku OSMR.

Inne z analizowanych białek - TMPRSS2, charakteryzowało się względnie niewielką ekspresją w analizowanym materiale, bez względu na badane grupy. Zmieniona ekspresja TMPRSS2 była raportowana w raku gruczołu krokowego, dlatego otrzymany przez Doktoranta wynik może sugerować, że potencjalne zastosowanie tego białka jako markera może być ograniczone tylko do określonych typów guzów. Względnie ograniczonym poziomem występowania w badanym materiale charakteryzowało się również ostatnie z badanych białek - IDO-1. Interesującym wynikiem było wykazanie obecności tego białka



w komórkach endotelium naczyń krwionośnych oraz w limfocytach T nacieku, co jak sam Kandydat podsumował może świadczyć o działaniu immunosupresyjnym IDO-1 na limfocyty już w obrębie naczyń. Dodatkowo, ilość tego białka korelowała dodatnio z zaawansowaniem choroby, ale podobnie jak w przypadku TMPRSS2 przydatność IDO-1 jako potencjalnego markera wydaje się pozostawać ograniczona. Podsumowując, badania przeprowadzone przez Kandydata bez wątplenia mają charakter nowatorski, ponieważ dostarczają nowej istotnej wiedzy na temat poziomów i lokalizacji białek (OSMR, TMPRSS2, IDO-1) w tkance guzów pacjentów ccRCC oraz na limfocytach T obecnych w mikrośrodowisku. Wynik otrzymany dla białka OSMR może wskazywać na jego potencjalną użyteczność w rutynowej procedurze wspomagającej indywidualną ocenę rokowania i kwalifikację do optymalnego leczenia.

Wartość merytoryczna rozprawy

Bardzo wysoko oceniam wartość merytoryczną rozprawy. Wstęp jest napisany niezwykle przystępnie, temat jest potraktowany szeroko, fachowo. Tak napisane wprowadzenie upewniło mnie, że Kandydat doskonale porusza się w tematyce pracy i posiada szeroką wiedzę wykraczającą poza przedmiot opisywanych badań. Cel został bardzo precyzyjnie przedstawiony. Wskazano trzy cele szczegółowe. Materiały i metody zostały bardzo dobrze opracowane. Kluczowe informacje zostały ujęte w postaci tabel i schematów. Wyniki są zebrane i zaprezentowane w postaci blisko 40 tabel oraz bardzo dobrych zdjęć barwionych tkanek. Do analizy danych Kandydat użył zaawansowanego oprogramowania „R” oraz odpowiednich testów statystycznych. Każdy z wyników opatrzony jest podsumowaniem, co ułatwia analizę. Układ eksperymentów/analiz jest logiczny. Chciałbym wyróżnić bardzo dobrą, dojrzałą dyskusję wyników. Świadczy ona o umiejętności Kandydata do krytycznej oceny nie tylko publikowanych, ale również własnych danych. Wnioski zostały poprawnie sformułowane i odnoszą się do postawionych celów. Spis literatury jest imponujący. Kandydat odniósł się we wstępie i dyskusji do ok. 200 artykułów, co potwierdza wysoki poziom naukowy pracy i szeroką wiedzę Kandydata.

Poprawność redakcyjna rozprawy

Układ pracy jest właściwy, wszystkie wymagane elementy pracy zostały uwzględnione. Wykresy, grafiki są czytelne i dobrze opisane. Doktorant zadbał również



o podanie oprogramowania użytego w analizach oraz do przygotowania grafik. Drobne błędy edytorskie (tj. niekompletny zapis temperatury w tabeli 4, czy zapis: „w porównaniu z kanapką zdrową”; str. 66) są nieliczne i nie wpływają na całościową pozytywną ocenę poprawności redakcyjnej rozprawy.

Uwagi krytyczne

Nie wnoszę uwag krytycznych.

Poproszę Kandydata o wyjaśnienie na jakiej podstawie dokonano wyboru białek (OSMR, TMPRSS2, IDO1) do badań?

Ocena końcowa

Praca dotyczy istotnych badań nad molekularnymi mechanizmami patogenezы ccRCC. Wysoka wartość naukowa tych badań, nowatorstwo, jak i odpowiednie, dojrzałe ich zaprezentowanie oraz omówienie, świadczą o szerokiej wiedzy Kandydata i dobrym przygotowaniu do kontynuowania badań w przyszłości.

Stwierdzam, że recenzowana praca doktorska Pana lek. Grzegorza Stawarza pt. „Zmiany molekularne w jasnokomórkowym raku nerki” spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1 i 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, tekst jednolity: Dz. U.z 2021 poz. 478.

Zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej Curie – Państwowego Instytutu Badawczego o dopuszczenie lek. Grzegorza Stawarza do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

Warszawa, 01.12.24
CMKP

dr hab. n. med. Damian Gawęł, prof.