

Recenzja rozprawy  
Wniosek o nadanie

Prodzik  
Wydział Lekarskiego  
ds. Nagi  
M. Pawłowska  
prof. dr hab. Małgorzata Pawłowska  
Szczecin, 21.09.2023

Dr hab. n. med. Paweł Domagała  
Zakład Patomorfologii  
Wydział Medycyny i Stomatologii  
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

## RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ Pani mgr Martyny Ewy Parol-Kulczyk

pt. *Znaczenie prognostyczne wybranych czynników tkankowych zaangażowanych w przejście epitelialno-mezenchymalne w raku prostaty.*

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska została wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. Dariusza Grzanki. Na rozprawę tę składają się trzy spójne tematycznie artykuły naukowe, opublikowane w latach 2021-22 w recenzowanych, prestiżowych czasopismach naukowych o łącznym **IF 16,126** (punkty MNiSW: 300):

1. **Parol-Kulczyk M**, Gzil A, Maciejewska J, Bodnar M, Grzanka D. Clinicopathological significance of the EMT-related proteins and their interrelationships in prostate cancer. An immunohistochemical study. PLoS ONE 2021; 16(6): e0253112. doi: 10.1371/journal.pone.0253112.
2. **Parol-Kulczyk M**, Gzil A, Ligmanowska J, Grzanka D. Prognostic significance of SDF-1 chemokine and its receptors CXCR4 and CXCR7 involved in EMT of prostate cancer. Cytokine. 2022; 150:1-11. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155778.
3. **Parol M**, Gzil A, Bodnar M, Grzanka D. Systematic review and meta-analysis of the prognostic significance of microRNAs related to metastatic and EMT process among prostate cancer patients. J Transl Med 2021; 19:1-24. doi: 10.1186/s12967-020-02644-x.

Przedstawione do recenzji opracowanie polskojęzyczne ma 103 strony z następującymi rozdziałami: Nota informacyjna wraz z wykazem publikacji składających się na rozprawę doktorską, wykaz stosowanych skrótów, wprowadzenie, cele pracy doktorskiej, artykuły naukowe składające się na rozprawę doktorską, podsumowanie, wnioski, piśmiennictwo, oświadczenia współautorów publikacji naukowych włączonych do rozprawy doktorskiej i zgoda Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badań naukowych.

## Ocena merytoryczna

Powstanie przerzutu nowotworu jest procesem wieloczynnikowym i wielostopniowym, w którym ważną rolę odgrywa zdolność do inwazji i migracji. Komórki rakowe, które są komórkami pochodzenia nabłonkowego, takich zdolności nie mają. A zatem, aby komórki rakowe mogły opuścić ognisko pierwotne i dać przerzuty do węzłów chłonnych lub do odległych narządów drogą naczyń krwionośnych, muszą dopiero nabyć zdolności do inwazji i migracji. W tym procesie istotną rolę odgrywa mechanizm przejścia epitelialno-mezenchymalnego, znany jako EMT (od ang. *epithelial-mesenchymal transition*). W przebiegu EMT komórki o fenotypie nabłonkowym, nabywają cech fenotypu mezenchymalnego, czyli komórki o zróżnicowaniu nabłonkowym zmieniają się w komórki o zróżnicowaniu mezenchymalnym. EMT powoduje, że komórki nowotworowe nie tylko migrują, ale także stają się bardziej agresywne i odporne na apoptozę. I właśnie niektóre białka i czynniki molekularne, które odgrywają rolę w procesie EMT są w centrum zainteresowań naukowych Doktorantki, a analiza znaczenia prognostycznego ich ekspresji w raku prostaty jest tematem jej rozprawy doktorskiej.

Wiadomo, że czynnik hamujący migrację makrofagów (MIF) ma związek z aktywacją procesu przerzutowania. Badania Doktorantki wykazały wyższą ekspresję MIF w jądrach komórek raka prostaty z przerzutami do węzłów chłonnych, w porównaniu do tych bez przerzutów, a także związek występowania przerzutów raka prostaty do węzłów chłonnych i przerzutów odległych z ekspresją beta kateniny w guzie pierwotnym (artykuł nr 1).

SDF1 i jego receptory CXCR4 i CXCR7 między innymi wpływają na regulację proliferacji i migracji komórek nowotworowych od których zależy progresja nowotworu. Badania Doktorantki wykazały związek obniżonego poziomu ekspresji powyższych białek w guzie pierwotnym z obecnością przerzutów raka prostaty do węzłów chłonnych (artykuł nr 2). Jest to pierwsza publikacja analizująca ekspresję SDF1, CXCR4 i CXCR7 w raku prostaty i nienowotworowej tkance prostaty (BPH) w piśmiennictwie. Wyniki tych badań sugerują oś SDF1-CXCR4-CXCR7 jako potencjalny cel terapii.

W dorobku mgr. Martyny Parol-Kulczyk artykuł nr 3, zawierający systematyczny przegląd i metaanalizę prognostycznego znaczenia cząsteczek mikroRNA związanych z przerzutami i procesem EMT u pacjentów z rakiem prostaty opublikowany w *Journal of Translational Medicine* (IF 8.448) zasługuje na specjalne wyróżnienie. Aby opublikować artykuł przeglądowy w czasopiśmie

zagranicznym o takim IF autor musi: (1) posiadać umiejętność syntetycznego przedstawienia wyników prac własnych i innych autorów, (2) uwypuklić i przedstawić w interesujący sposób taki fragment problematyki którą się zajmuje, że redakcja specjalistycznego czasopisma (w tym przypadku głównie zainteresowanego *translational medicine*) uzna je za istotne dla swoich czytelników, (3) być znawcą danego zagadnienia, co pozwala na odsianie ziarna od plew w piśmiennictwie go dotyczącym. Nieliczni badacze wykonujący swoje badania w Polsce posiadają ww. atrybuty w stopniu umożliwiającym publikowanie artykułów przeglądowych w czasopismach zagranicznych o wysokim IF. Doktorantka będąc pierwszym autorem ww. artykułu weszła przebojem do tego elitarnego grona. Nie tylko ze względu na dokonany przegląd piśmiennictwa dotyczącego prognostycznego znaczenia mikroRNA związanego z przerzutowaniem i procesem EMT w raku prostaty, ale przede wszystkim ze względu na znakomicie przeprowadzoną metaanalizę, z której wynikają konkretne wnioski dotyczące prognozowania przebiegu raka prostaty, jak również zidentyfikowanie czynników wykrywanych na poziomie molekularnym, istotnych dla ewentualnej zindywidualizowanej celowanej terapii w przyszłości. Wyniki tej metaanalizy sugerują pola przyszłych badań dotyczących związanych z EMT biomarkerów prognostycznych i predykcyjnych. Przykładowo wspomnę tylko, że Doktorantka zidentyfikowała 9 cząsteczek mikroRNA ściśle związanych z występowaniem przerzutów w raku prostaty. Nadekspresja lub deregulacja niektórych z nich ma związek z występowaniem przerzutów odległych. Określiła także charakterystyczne sygnatury mikroRNA dla stopni Gleasona oraz progresji do raka prostaty z przerzutami. Zamieszczone w tym artykule ryciny w sposób przystępny ilustrują istotne dla EMT specyficzne mikroRNA w raku prostaty oraz stopień skomplikowania molekularnych ścieżek sygnałowych ważnych dla progresji raka prostaty. Na tych ścieżkach widoczne są cele molekularne dla ewentualnych prób celowanej terapii w tym raku w przyszłości.

Manuskrypt rozprawy doktorskiej pod względem edytorskim został przygotowany profesjonalnie. Całość nie budzi zastrzeżeń (jeżeli pominąć drobiazg, taki jak zgodność niektórych stron w spisie treści z rzeczywistością. Na przykład, spis treści wskazuje, że cele pracy doktorskiej są przedstawione na stronie 24, podczas gdy znajdują się one na stronie 25).

Wprowadzenie jest krótkim, ale treściwym rozdziałem, w którym Autorka kompetentnie omawia proces EMT oraz towarzyszące mu zmiany komórkowe i genetyczne. Podkreśla, że wyniki jej badań wspierają taki model procesu EMT w raku prostaty, który uwzględnia plastyczność fenotypową komórek rakowych

zaangażowanych w tym procesie. Następnie streszcza z odpowiednim komentarzem, opartym o współczesne piśmiennictwo, wyniki badań własnych, zamieszczone w opublikowanych pracach, będących przedmiotem rozprawy doktorskiej (niektóre z nich wspominałem powyżej).

Cztery wnioski wynikają z wyników opublikowanych trzech artykułów, które są podstawą rozprawy. Szczególnie ważny jest wniosek czwarty, który mówi, że oznaczanie poziomów ekspresji mikroRNA i badanych białek w raku prostaty wspólnie ze stosowanymi obecnie markerami nowotworowymi może wspomagać ocenę stopnia zaawansowania tego raka.

Piśmiennictwo zacytowane jest odpowiednio, zawiera 47 pozycji, wszystkie opublikowane w bieżącym stuleciu, do roku 2022 włącznie.

Opracowanie polskojęzyczne kończą oświadczenia współautorów, w których wyrażają oni zgodę na przedłożenie omawianych artykułów jako części rozprawy doktorskiej. Z oświadczeń tych wynika, że udział mgr Martyny Parol-Kulczyk był wiodący w opracowaniu koncepcji badań, ich przeprowadzeniu, interpretacji wyników i napisaniu manuskryptu, co jest zgodne z informacjami podanymi w paragrafie „Authors’ contributions” we wszystkich trzech artykułach. Załączona jest również zgoda Komisji Bioetycznej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu.

## **Podsumowanie**

Oceniana rozprawa doktorska jest oryginalnym, wartościowym dziełem, które oceniam bardzo wysoko. Założone cele pracy doktorskiej zostały osiągnięte. Uzyskane nowatorskie wyniki istotnie poszerzają istniejący stan wiedzy dotyczący znaczenia prognostycznego ekspresji niektórych białek i mikroRNA w procesie EMT komórek raka prostaty. Wyniki mają nie tylko znaczenie teoretyczne, ale mogą mieć znaczenie praktyczne w ocenie rokowania u chorych z rakiem prostaty oraz w poszukiwaniu celów dla zindywidualizowanej terapii pacjentów z rakiem prostaty. Wyniki sugerują również możliwość zastosowania w przyszłości profili mikroRNA-białkowych jako dodatkowego elementu oceny czynników prognostycznych w raku prostaty. Wyniki wskazują na celowość zastosowania markerów molekularnych w ocenie rokowania w raku prostaty.

## Wniosek końcowy

Stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce”. W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu wniosek o dopuszczenie Pani mgr Martyny Parol-Kulczyk do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

Ze względu na dużą wartość naukową, nowatorskie wyniki oraz ich publikację w prestiżowych czasopismach naukowych o łącznym IF 16,126, wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

  
dr hab. n. med. Paweł Domagała