

Prof. dr hab. Bogumiła Pilarczyk  
Katedra Biotechnologii Rozrodu Zwierząt  
i Higieny Środowiska  
Wydział Biotechnologii i Hodowli Zwierząt  
ZUT w Szczecinie

### **Recenzja**

rozprawy doktorskiej **lek. Szymona Grochans pt.**” Ekspresja chemokiny CCL18 oraz jej receptorów CCR8 i PITPNM3 w glejaku wielopostaciowym. Znaczenie w procesie nowotworzenia” wykonanej w Zakładzie Biochemii Katedry Biochemii i Chemii Medycznej PUM w Szczecinie pod kierunkiem Pani prof. dr hab. n. med. Ireny Baranowskiej-Bosiackiej i promotora pomocniczego dr n. zdr. Anny Cybulskiej.

### **Ocena formalna:**

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska przygotowana została poprawnie i moim zdaniem spełnia wymogi formalne określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r., poz. 1789 – tj.) w związku z art. 179 ust. 1 oraz art. 179 ust. 3 pkt. 1 i 2b Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające – Prawo o szkolnictwie wyższy i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669).

Przedstawiona do recenzji praca doktorska stanowi cykl trzech publikacji dotyczących roli chemokin i ich receptorów w interakcji komórek glejaka wielopostaciowego z komórkami towarzyszącymi nowotworom w warunkach panujących w guzie.

Oceniana praca ma charakter naukowo-badawczy, napisana jest poprawnym językiem polskim z zastosowaniem słownictwa naukowego i formalnie odpowiada wymogom zawartym ww. Ustawie. Od strony formalnej praca nie wzbudza zastrzeżeń.

Przedstawiona do recenzji rozprawa zawiera 103 strony maszynopisu i składa się z następujących części: strony tytułowej, wykazu stosowanych skrótów, wstępu, celu pracy, materiału i metod, omówienia publikacji stanowiących podstawę pracy doktorskiej, wniosków, streszczenia w j. polskim i j. angielskim, piśmiennictwa,

publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej oraz aneksu (oświadczenia współautorów).

### **Ocena merytoryczna:**

Dysertacja doktorska lek. Szymona Grochans stanowi zbiór trzech spójnych tematycznie prac opublikowanych w latach 2020-2022. Artykuły te zostały zamieszczone w czasopismach naukowych: Cancers (IF= 6,575) oraz International Journal of Molecular Sciences (IF=5,923, IF=6,208). Łączna wartość impact factor publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej wynosi 18,706 co wskazuje na prawidłowy dobór tematu oraz właściwe zaplanowanie i przeprowadzenie badań. W mojej opinii są to bardzo dobre wskaźniki bibliometryczne dla pracy doktorskiej.

Należy podkreślić, że oryginalne prace badawcze oraz praca przeglądowa, które składają się na rozprawę doktorską, były poddane wcześniej ocenie przez redakcje czasopism oraz poddane „procesowi” opiniowania przez uznanych niezależnych specjalistów z tego zakresu.

Temat pracy doktorskiej jest bardzo aktualny, sformułowany jasno i precyzyjnie. Tytuł pracy doktorskiej odpowiada w pełni tematyce przedstawionych publikacji. Wstęp stanowi wprowadzenie do cyklu prac i zawiera takie podrozdziały jak: charakterystyka glejaka wielopostaciowego, klasyfikacja glejaka wielopostaciowego, charakterystyka chemokin, leczenie glejaka wielopostaciowego oraz charakterystyka komórek związanych z nowotworami. W rozdziale tym przedstawiono także przesłanki jakie skłoniły Doktoranta do podjęcia badań.

W rozdziale „Cel pracy” Autor w sposób jasny i przejrzysty sformułowała cel ogólny oraz szczegółowe cele pracy. Celem badań było przedstawienie roli chemokin i ich receptorów w interakcji komórek glejaka wielopostaciowego z komórkami towarzyszącymi nowotworom w warunkach panujących w guzie.

Doktorant wytyczył również bardzo ważne cele szczegółowe, takie jak:

- określenie udziału CCL18 i jej receptorów CCR8 i PTPNM3 w procesie nowotworzenia w glejaku wielopostaciowym,
- określenie wpływu warunków panujących w guzie na proces nowotworzenia,
- określenie wpływu płci chorych na progresję nowotworu,

— przegląd epidemiologii glejaka wielopostaciowego, czynników ryzyka i czynników ochronnych zachorowania na glejaka wielopostaciowego.

Moim zdaniem w tym rozdziale Doktorant powinien postawić hipotezy badawcze. Najtrudniejszym etapem rozprawy doktorskiej jest sformułowanie tezy badawczej i jej rozwinięcie w postaci hipotez badawczych, które muszą wynikać z krytycznej analizy piśmiennictwa naukowego.

Rozdział „Materiał i metody” został podzielony na dziesięć zasadniczych części (wybór modelu badawczego, badania *in vitro*, badania guzów pobranych od pacjentów, badania z zastosowaniem łańcuchowej reakcji polimerazy z obrazowaniem w czasie rzeczywistym (qrt-pcr), badania proliferacji komórek, badania konfluencji komórek, badania migracji komórek, badania immunohistochemiczne, analiza statystyczna). Badania przeprowadzono z wykorzystaniem guzów nowotworowych pobranych od chorych operowanych z powodu glejaka wielopostaciowego oraz linii komórkowych ludzkich komórek glejaka (glioblastoma astrocytoma (U-87 MG), które poddano działaniu czynników odzwierciedlających warunki panujące w guzie (hipoksja i niedobór składników odżywczych). Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że analizie poddano również dane z medycznych baz danych w wersji elektronicznej.

Dla realizacji założonych celów badawczych lek. Szymon Grochans zastosował nowoczesne metody badawcze, które w sposób szczegółowy i uporządkowany przedstawił w tym rozdziale. Ten rozdział Doktorant napisała z dużą starannością. Jest to istotne dla oceny rzetelności i powtarzalności przeprowadzonych badań. Badania wykonano przy użyciu nowoczesnych i dobrze dobranych metod, które gwarantują wiarygodność uzyskanych wyników. Metody statystyczne zostały dobrane właściwie.

Duży nakład pracy w przeprowadzenie doświadczenia oraz analiza wyników badań wskazują na dobre przygotowanie lek. Szymona Grochans do pracy laboratoryjnej, jak również dobre przygotowanie teoretyczne do analizowanych zagadnień.

Lek. Szymon Grochans spójnemu tematycznie cyklowi trzech publikacji nadał tytuł „Ekspresja chemokiny CCL18 oraz jej receptorów CCR8 i PITPNM3 w glejaku wielopostaciowym. Znaczenie w procesie nowotworzenia”. Wyniki badań zostały opublikowane w następujących artykułach:

- Grochans S., Cybulska A. M., Simińska D., Korbecki J., Kojder K., Chlubek D., & Baranowska-Bosiacka I. (2022). *Epidemiology of Glioblastoma Multiforme-Literature Review*. *Cancers*, 14(10), 2412. <https://doi.org/10.3390/cancers14102412>
- Korbecki J., Grochans S., Gutowska I., Barczak K., & Baranowska-Bosiacka I. (2020). CC Chemokines in a Tumor: A Review of Pro-Cancer and Anti-Cancer Properties of Receptors CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, and CCR10 Ligands. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20), 7619. <https://doi.org/10.3390/ijms21207619>
- Grochans S., Korbecki J., Simińska D., Żwierzełło W., Rzeszotek S., Kolasa A., Kojder K., Tarnowski M., Chlubek D., & Baranowska-Bosiacka I. (2022). *CCL18 Expression Is Higher in a Glioblastoma Multiforme Tumor than in the Peritumoral Area and Causes the Migration of Tumor Cells Sensitized by Hypoxia*. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15), 8536. <https://doi.org/10.3390/ijms23158536>

W dwóch z trzech publikacjach Doktorant jest pierwszym autorem, natomiast w jednej drugim autorem. Wkład lek. Szymona Grochans w tych publikacjach nie został określony procentowo. Jednak na podstawie oświadczeń współautorów można wnioskować, że był on znaczący. W pracach oryginalnych Doktorant miał wiodącą rolę w sformułowaniu koncepcji badań, zaplanowaniu i przeprowadzeniu badań, opracowaniu wyników badań oraz przygotowaniu manuskryptu do publikacji. W pracy przeglądowej Autor trafnie wybrała temat i koncepcje publikacji, którą poparła obszernym piśmiennictwem. Opracował również manuskrypt do publikacji. Autoreferat i jego streszczenie odznacza się podobnie jak publikacje wysoką jakością. Autor potrafił w bardzo przystępnej, syntetycznej formie przedstawić całość zagadnienia, naświetlić cele i przebieg badań oraz podkreślić ważność uzyskanych wyników. W autoreferacie Doktorant zacytowała aż 351 publikacji. Przegląd wiedzy zaprezentowany w publikacji przeglądowej został przeprowadzony na podstawie 264 wartościowych, dobrze dobranych publikacji. W kolejnych pracach doświadczalnych Doktorant odwołała się, odpowiednio do 336 i 74 publikacji. W rozprawie zabrakło

podrozdziału zawierającego spis prac składających się na cykl będący podstawą rozprawy z opisem danych bibliometrycznych.

Współautorstwo prac Doktoranta wskazuje na posiadanie zdolności organizacyjnych i umiejętności pracy w zespole. Jest to cecha jak najbardziej pożądana we współczesnej nauce. Obecnie nikt indywidualnie nie jest w stanie dokonać znaczących osiągnięć naukowych.

Wyniki badań w analizowanych oryginalnych publikacjach naukowych zostały przedstawione w sposób bardzo dobrze przemyślany. Doktorant uzyskane dane zamieścił w tabelach i zobrazował na rycinach, na których widać zależności pomiędzy analizowanymi parametrami. Układ tabel oraz rycin jest przejrzysty i komunikatywny. Dyskusja w omawianych publikacjach została przeprowadzona na bardzo dobrym poziomie naukowym, a uzyskane wyniki prawidłowo zinterpretowane. W dyskusji dokonano wyczerpującej interpretacji poczynionych spostrzeżeń przy jednoczesnym zachowaniu krytycyzmu naukowego.

Wnioski wynikają z treści pracy i zostały one trafnie ujęte i świadczą o dużej zdolności Autora do syntetycznej analizy uzyskanych wyników.

### **Podsumowanie**

Uważam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska spełnia ustawowe i zwyczajowe kryteria, jakie są stawiane tego typu opracowaniom. Praca została właściwie zaplanowana, bardzo dobrze wykonana, a uzyskane wyniki przedstawiono w renomowanych, specjalistycznych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym. Lek. Szymon Grochans wykazał się bardzo dobrą orientacją w analizowanych zagadnieniach.

Praca doktorska spełnia wymogi określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r., poz. 1789 – tj.) w związku z art. 179 ust. 1 oraz art. 179 ust. 3 pkt. 1 i 2b Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669). Dlatego zwracam się do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medycznej, Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Szymona Grochans do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę aktualną tematykę i wysoki poziom badań przedstawionych w dysertacji oraz opublikowanie prac w międzynarodowych czasopismach naukowych z wysoką sumaryczną wartością IF, wnoszę o wyróżnienie *summa cum laude* ocenianej pracy doktorskiej lek. Szymona Grochans.

Bożenita  
Pilewaj

Szczecin, dnia 04.05.2023 r.