



UNIWERSYTET RZESZOWSKI
ZAKŁAD HISTOLOGII I EMBRIOLOGII
ul. Leszka Czarnego 4, 35-615 Rzeszów
tel. 178518900, e-mail: knm@ur.edu.pl

*Konkluzja rec. pozytywna
wzrost o dyfuzję*

Z-ca Przewodniczącej
Rady Dyscypliny Nauki Medyczne

prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

Rzeszów, 12.06.2025r.

dr hab. Agata Wawrzyniak prof. UR
Zakład Histologii i Embriologii
Wydział Medyczny
Collegium Medicum

Recenzja

**Rozprawy doktorskiej Pana lek Marcina Szymańskiego pt.: "Znaczenie
prognostyczne i funkcjonalne cykliny K i cykliny D1 w raku endometrium – ocena
histopatologiczna i analiza in silico."**

Pan lek Marcin Szymański wykonał pracę w Katedrze Histologii i Embriologii, Wydziału Lekarskiego, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, pod kierunkiem Pana dr hab. n. med. i n. o zdr. Macieja Gagata, prof. UMK, oraz promotora pomocniczego Pani dr n. med. Pauliny Antosik.

Przedłożona do recenzji praca porusza istotną i aktualną problematykę, a jej oryginalność oraz trafność podejścia badawczego zasługują na uznanie. Rak endometrium, jako najczęstszy złośliwy nowotwór trzonu macicy, stanowi istotne wyzwanie kliniczne, a pogłębianie wiedzy na temat jego molekularnych i patofizjologicznych mechanizmów może przyczynić się do opracowania skuteczniejszych metod diagnostyki, prognozowania oraz terapii celowanej. Rola cyklin, w szczególności cykliny D1 i K, w biologii raka endometrium zyskuje coraz większe znaczenie w świetle współczesnych badań ukierunkowanych na identyfikację nowych biomarkerów prognostycznych oraz molekularnych celów terapeutycznych. Cyklina D1 pełni kluczową rolę w przejściu komórek z fazy G1 do fazy S cyklu komórkowego, a jej nadekspresja wiąże się z nasileniem proliferacji nowotworowej, opornością na terapię hormonalną oraz gorszym rokowaniem. Z kolei cyklina K, choć dotychczas słabiej scharakteryzowana, została ostatnio powiązana z regulacją transkrypcji oraz utrzymaniem stabilności genomu. Jej zwiększona ekspresja może promować progresję nowotworu i stanowić potencjalny cel terapii w wybranych molekularnych podtypach raka endometrium.

Ocena pracy

Ocena układu pracy i wymogów formalnych

Przedłożona do recenzji dysertacja doktorska ma formę opracowania, którego podstawę stanowi jednotematyczny cykl 2 publikacji, uzupełnionych o następujące

zasadnicze rozdziały: wykaz skrótów; wstęp, założenia i cel pracy, komentarze do publikacji wchodzących w skład cyklu, końcowe wnioski, piśmiennictwo, streszczenie w języku polskim i języku angielskim, kopie publikacji naukowych wchodzących w zakres rozprawy doktorskiej, pisemne oświadczenia współautorów publikacji naukowych stanowiących rozprawę doktorską, opinię Komisji Bioetycznej oraz aktywność naukową Doktoranta wraz z opisem dorobku naukowego. W ramach wymienionych rozdziałów omówiono w sposób syntetyczny przeprowadzone badania. Konstrukcja opracowania jest zwarta, jednoznaczna, a jednocześnie typowa dla prac doktorskich opracowywanych w oparciu o cykl publikacji. Zwraca uwagę staranne przygotowanie opracowania pracy pod względem edytorskim.

Ocena cyklu publikacji

Pan lek Marcin Szymański zaprezentował cykl publikacji, składających się z następujących 2 artykułów naukowych:

1. **Marcin Szymański**, Dominika Jerka, Klaudia Bonowicz, Paulina Antosik, Maciej Gagat: *Assessment of Cyclin D1 Expression: Prognostic Value and Functional Insights in Endometrial, Cancer: In Silico Study*; International Journal of Molecular Sciences 2025, 26(3), 890, doi: 10.3390/ijms26030890
2. **Marcin Szymański**, Klaudia Bonowicz, Dominika Jerka, Maciej Gagat, Paulina Antosik: *Prognostic Evaluation and Functional Characterization of Cyclin K Expression in Endometrial, Cancer: Immunohistochemical and In Silico Analysis*. Cancers 2025, 17(5), 792 doi: 10.3390/cancers17050792.

Wspomniane publikacje badawcze o charakterze prac zespołowych ukazały się w renomowanych czasopismach naukowych z dziedziny nauk medycznych, znajdujących się na liście czasopism MEiN i posiadających wysoką rangę w tej dyscyplinie. W myśl wykazu czasopism naukowych MEiN, każde z wyżej wymienionych czasopism uzyskało ocenę **140 punktów**. Sumaryczny Impact Factor publikacji, obliczony na podstawie wartości z roku ich wydania, wynosi **9,4**, natomiast łączna liczba punktów według wykazu czasopism MEiN to **280**. W obydwu pracach Doktorant jest pierwszym autorem, ponadto w tych pracach współautorem jest również promotor rozprawy, Pan dr hab. n. med. i n. o zdr. Maciej Gagat, prof. UMK oraz promotor pomocniczy Pani dr n. med. Paulina Antosik. W przesłanych materiałach zamieszczono oświadczenia współautorów poszczególnych publikacji, w których deklarowali sposób uczestniczenia w ich realizacji. Stwierdzam, że Doktorant aktywnie uczestniczył w opracowaniu naukowych koncepcji prowadzonych badań, wnosząc istotny i merytoryczny wkład w ich zaplanowanie oraz realizację. Jego udział obejmował zarówno analizę formalną, opracowanie metodologii, jak i prowadzenie badań eksperymentalnych. Ponadto Doktorant był odpowiedzialny za przygotowanie części wizualnej wyników oraz

opracowanie oryginalnej wersji manuskryptu, przyczyniając się w znaczącym stopniu do ostatecznego kształtu pracy.

Ocena merytoryczna rozprawy doktorskiej

Przedmiotem oceny jest rozprawa doktorska, która analizuje znaczenie cykliny D1 i cykliny K w patogenezie, progresji oraz rokowaniu raka endometrium z uwzględnieniem ich potencjału jako biomarkerów prognostycznych i celów terapeutycznych. Dysertacja została opracowana na podstawie cyklu dwóch publikacji naukowych, które wnoszą istotny wkład w rozwój wiedzy z zakresu onkologii na poziomie molekularnym, patomorfologii nowotworów ginekologicznych, zastosowania metod immunohistochemicznych oraz bioinformatycznych w badaniach translacyjnych. Obydwie publikacje prezentują oryginalne wyniki badań dotyczące ekspresji cykliny D1 i cykliny K w raku endometrium, łącząc analizę kliniczno-patologiczną z pogłębioną charakterystyką molekularną opartą na danych z bazy *The Cancer Genome Atlas* (TCGA). Całość rozprawy wyróżnia się spójnością koncepcyjną, wysokim poziomem metodologicznym oraz znaczącym potencjałem aplikacyjnym wyników, które mogą mieć przełożenie na personalizację leczenia i rozwój terapii celowanych w raku endometrium. Zamieszczone w niniejszej dysertacji publikacje stanowią rzetelne i wartościowe prace badawcze, reprezentujące wysoki poziom merytoryczny i naukowy.

Publikacja pierwsza wnosi istotny wkład w zrozumienie roli cykliny D1 w raku endometrium, łącząc metody analizy immunohistochemicznej z rozbudowaną analizą bioinformatyczną opartą na zasobach bazy TCGA. Ukazuje złożoność relacji pomiędzy poziomem białka cykliny D1, a przeżyciem pacjentek, wskazując na możliwe mechanizmy posttranskrypcyjne modulujące jego funkcję biologiczną. Publikacja wyróżnia się kompleksowym podejściem badawczym, łącząc analizę kliniczno-patologiczną 128 przypadków raka endometrium z grupą kontrolną oraz rozbudowaną analizą bioinformatyczną. Zastosowanie immunohistochemii oraz danych z TCGA, wraz z długim okresem obserwacji pacjentek, wzmacnia wiarygodność wyników. Choć nie uzyskano istotnych statystycznie zależności pomiędzy ekspresją cykliny D1, a parametrami klinicznymi, zaobserwowano tendencję do gorszego przeżycia w przypadkach wysokiej ekspresji białka. Co ciekawe, analiza mRNA ujawniła odwrotną zależność w podtypie endometrioidalnym, co podkreśla znaczenie mechanizmów posttranskrypcyjnych. Dalsze analizy wskazały na powiązania cykliny D1 z wieloma szlakami sygnałowymi i genami regulującymi proliferację. Publikacja prezentuje wysoki poziom metodologiczny i interpretacyjny, choć ograniczeniem pozostaje brak istotności statystycznej wyników przeżycia. Całość stanowi wartościowy wkład w badania nad biologiczną rolą cykliny D1 w raku endometrium i uzasadnia kontynuację prac nad jej potencjałem prognostycznym

i terapeutycznym.

Publikacja nr 2 stanowi istotny i oryginalny wkład w rozwój wiedzy na temat molekularnych uwarunkowań raka endometrium, ponieważ po raz pierwszy szczegółowo charakteryzuje ekspresję cykliny K w tym nowotworze, wskazując na jej korelację z zaawansowaniem choroby oraz rokowaniem, szczególnie w agresywnych, nieendometrioidalnych podtypach raka endometrium. Praca wyróżnia się wysokim poziomem merytorycznym, starannością metodologiczną oraz logicznym połączeniem badań immunohistochemicznych i analiz bioinformatycznych. Stanowi tym samym wartościowy komponent rozprawy doktorskiej i uzasadnia potrzebę kontynuacji badań nad cykliną K jako potencjalnym biomarkerem i celem terapeutycznym w ginekologicznej onkologii molekularnej.

Prace naukowe wchodzące w skład cyklu publikacji są opracowane na wysokim poziomie merytorycznym, o czym świadczy dobór metod badawczych, umiejętność interpretacji wyników, także przy wykorzystaniu metod statystycznych. Opublikowane prace mogą przyczynić się do lepszego zrozumienia mechanizmów biologicznych związanych z omawianym tematem, co może otworzyć nowe możliwości w zakresie badań nad chorobami nowotworowymi, a także przyczynić się do rozwoju nowych strategii terapeutycznych i diagnostycznych. Dodatkowo, wyniki tych badań mogą posłużyć jako fundament dla dalszych badań naukowych oraz praktycznych zastosowań w medycynie.

Ocena wstępu

Wprowadzenie do rozprawy doktorskiej reprezentuje wysoki poziom merytoryczny i naukowy. Tekst jest spójny, logicznie skonstruowany i zgodny z aktualnym stanem wiedzy zarówno w zakresie onkologii ginekologicznej, jak i biologii molekularnej. Dostarcza kluczowych informacji na temat epidemiologii, diagnostyki oraz molekularnych uwarunkowań raka endometrium, stanowiąc solidne uzasadnienie dla badań nad cyklinami D1 i K. Reprezentuje wysoki poziom merytoryczny i naukowy, łącząc aktualną wiedzę kliniczną z nowoczesnym podejściem biologii molekularnej. Autor prezentuje spójną i logiczną narrację, koncentrując się na roli obydwu cyklin w regulacji cyklu komórkowego oraz ich potencjale prognostycznym i terapeutycznym. Szczególnie trafnie uzasadniono potrzebę analizy cykliny K, wskazując na lukę badawczą w tym obszarze. Wprowadzenie cechuje się poprawnym językiem naukowym i licznymi odniesieniami do aktualnej literatury. Tekst napisany jest poprawnym, formalnym językiem naukowym, z konsekwentnym użyciem terminologii specjalistycznej. Struktura narracji jest przejrzysta, a przejścia między tematami płynne. Liczne odniesienia do literatury, w tym badań klinicznych, wytycznych i projektów genomowych, świadczą o bardzo dobrej orientacji autora w literaturze przedmiotu.

Ewentualne sugestie redakcyjne, jak wyraźniejsze podziały strukturalne, nie wpływają na ogólną wysoką wartość naukową tekstu, który stanowi mocny fundament dla dalszych badań eksperymentalnych i translacyjnych z zakresu biologii nowotworów.

Ocena założeń i celu pracy

Kluczowym założeniem badania była analiza ekspresji cykliny D1 i cykliny K w raku endometrium, ich związku z cechami kliniczno-patologicznymi oraz rokowaniem pacjentek. Powyższe założenia są trafne, aktualne i wynikają z rosnącego znaczenia regulatorów cyklu komórkowego w onkogenezie. Uzasadnione jest także przyjęcie, że różnice w ekspresji mogą odzwierciedlać agresywność nowotworu i stanowić podstawę do poszukiwania biomarkerów.

Cele rozprawy w postaci oceny poziomu ekspresji wymienionych wyżej cyklin, ich korelacji z danymi klinicznymi oraz potencjalne znaczenie prognostyczne i terapeutyczne zostały sformułowane jasno i spójnie. Zastosowanie badań immunohistochemicznych oraz analizy *in silico* zapewniają wszechstronność podejścia co zwiększa wartość translacyjną pracy. Wybór cykliny K jako obiektu badań należy uznać za szczególnie trafny, ze względu na niedostateczne dotąd poznanie jej roli w raku endometrium. Cele pracy są realistyczne, naukowo uzasadnione i dobrze odpowiadają przyjętym hipotezom.

Umiejętność interpretacji i dyskusji uzyskanych wyników oraz ocena wniosków

Wyniki przedstawione w pracy opierają się na solidnej metodologii badawczej oraz precyzyjnych analizach statystycznych, co zapewnia ich wysoką wiarygodność i wartość naukową. Dobór odpowiednich metod badawczych umożliwił wielowymiarową ocenę ekspresji cykliny D1 i K zarówno na poziomie białka, jak i mRNA, co stanowi mocną stronę pracy. Autor wykazał się dobrą umiejętnością interpretacji danych, wskazując na zgodności i rozbieżności pomiędzy poziomami ekspresji oraz możliwe mechanizmy posttranskrypcyjne wpływające na te różnice. Wnioski przedstawione w dysertacji pozostają w ścisłej korelacji z uzyskanymi wynikami badań oraz analizowanym materiałem literaturowym, co nadaje im wysoką wiarygodność i istotną wartość merytoryczną. Zostały one sformułowane w sposób klarowny i są adekwatne pod względem postawionych hipotez badawczych. Autor trafnie interpretuje brak istotności statystycznej niektórych wyników w kontekście ograniczeń badania, takich jak wielkość próby czy heterogenność materiału. Jednocześnie wskazuje na konieczność dalszych badań walidacyjnych, co świadczy o krytycznym podejściu do uzyskanych rezultatów. Całość świadczy o dobrej umiejętności prowadzenia dyskusji naukowej, łączenia wyników własnych z literaturą przedmiotu oraz wyciągania wniosków o praktycznym i teoretycznym znaczeniu. Praca otwiera nowe kierunki badań nad biologiczną rolą cykliny D1 i cykliny K w raku endometrium oraz ich potencjalnym zastosowaniem jako biomarkerów i celów terapii spersonalizowanej.

Ocena streszczenia pracy

Streszczenie jest zorganizowane przejrzysto i logicznie, przedstawiając tło biologiczne, cel badania oraz najważniejsze wyniki. Wprowadzenie określa wieloczynnikową patogenezę raka endometrium, podkreślając znaczenie obydwu cyklin jako regulatorów cyklu komórkowego i potencjalnych markerów prognostycznych. Celem badania była analiza ekspresji wspomnianych cyklin w raku endometrium oraz ocena ich związku z cechami kliniczno-patologicznymi, przeżyciem pacjentek i udziałem w szlakach molekularnych.

Streszczenie trafnie podsumowuje wyniki obu publikacji, wskazując na różnice w ekspresji cykliny D1 i cykliny K pomiędzy tkankami chorobowo zmienionymi, a prawidłowymi oraz ich możliwą rolę w progresji raka endometrium. Wyniki są spójne z założeniami pracy, a ich interpretacja sugeruje udział badanych białek w procesach nowotworzenia i oporności na leczenie. Zaznaczono także konieczność dalszych badań funkcjonalnych, co świadczy o krytycznym i naukowo rzetelnym podejściu autora. Całość stanowi klarowne i merytoryczne podsumowanie rozprawy

Ocena wykorzystanej bibliografii

Na podstawie przeanalizowanego piśmiennictwa można stwierdzić, że w niniejszej rozprawie zastosowano w większości oryginalne prace twórcze, opublikowane w renomowanych czasopismach naukowych z zakresu nauk medycznych. W przedłożonym omówieniu cyklu publikacyjnego skorzystano z 74 pozycji literatury. Doktorant zacytował głównie oryginalne prace twórcze, opublikowane w renomowanych w dyscyplinie nauki medyczne czasopismach naukowych. Około 85% publikacji pochodzi z ostatnich 10 lat, co oznacza, że literatura ma aktualny charakter i uwzględnia najnowsze kierunki badań, rekomendacje oraz osiągnięcia technologiczne. W każdej pracy literatura jest aktualna, dobrze dobrana tematycznie i opiera się głównie na oryginalnych pracach twórczych, co świadczy o wysokim poziomie przygotowania naukowego autora oraz dobrej orientacji w specjalistycznej literaturze przedmiotu.

Charakterystyka dorobku naukowego Doktoranta

Na podstawie analizy dorobku naukowego można stwierdzić, że aktywność naukowa Doktoranta jest dobrze ugruntowana, zwłaszcza w obszarze nauk medycznych, szczególnie w badaniach związanych z onkologią molekularną, patogenezą raka endometrium oraz rolą cyklin jako biomarkerów prognostycznych i potencjalnych celów terapeutycznych. Jest autorem i współautorem publikacji o łącznym IF wynoszącym **24,5** oraz łącznej wartości **830** punktów według wykazu czasopism MEiN. Należy do licznych krajowych i zagranicznych towarzystw naukowych, a także aktywnie uczestniczył w warsztatach organizowanych

w ramach Kongresu Ginekologów i Położników w Krakowie.

Wniosek końcowy

Przedstawiona rozprawa doktorska, składająca się z cyklu dwóch publikacji, jest oryginalnym opracowaniem aktualnego problemu w naukach medycznych. Doktorant, korzystając z zaawansowanych technik badawczych, zaplanował, przeprowadził i opublikował badania o dużym znaczeniu naukowym i praktycznym. W pracy wykazał solidną wiedzę teoretyczną oraz umiejętności pracy zarówno samodzielnej, jak i zespołowej, Świadczy to o bardzo dobrym przygotowaniu merytorycznym i warsztatowym Doktoranta. Wyróżnia się trafny wybór tematu, jasne określenie hipotezy badawczej oraz konsekwentne prowadzenie badań w celu jej weryfikacji. Rozprawa jest oryginalna i nowatorska, a nowe spojrzenie na rolę cykliny D1 i cykliny K w patogenezie oraz progresji raka endometrium może przyczynić się do postępu w naukach medycznych, zwłaszcza w zakresie identyfikacji biomarkerów prognostycznych i rozwoju terapii spersonalizowanej. Publikacje wchodzące w skład cyklu reprezentują wysoki poziom naukowy, co potwierdza ich publikacja w renomowanych czasopismach naukowych. Ze względu na wysoki poziom merytoryczny badań zaprezentowanych w pracy doktorskiej, doskonały warsztat badawczy i wyróżniające opracowanie uzyskanych wyników badań wnioskuję o przyznanie Panu lek Marcinowi Szymańskiemu wyróżnienia za niniejszą rozprawę doktorską.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska w postaci cyklu publikacji Pana lek Marcina Szymańskiego spełnia wymagania stawiane dysertacjom doktorskim określone w art. 187. Ust.1-4 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.) i wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, o dopuszczenie Kandydata do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Agata Wawrzyniak

