



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Z-ca Przewodniczącej
Rady Dyscypliny Nauki Medyczne

prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

Katedra Patologii Klinicznej i Doświadczalnej
Zakład Patologii Klinicznej

ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław Tel.: (71) 7343960; Fax.: (71) 7343968

Kierownik: prof. dr hab. Agnieszka Hałoń

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ
mgr KAROLINY BUCHHOLZ

**pt. „Ekspresja wybranych czynników związanych z niestabilnością genomową
w gruczolakoraku przewodowym trzustki: ocena wartości prognostycznej
oraz wpływu na chemiooporność komórek nowotworowych”**
pod kier. prof. dr hab. Dariusza Grzanki i dr n. med. Anny Klimaszewskiej-Wiśniewskiej

I. TEMAT PRACY I ZIDENTYFIKOWANIE ZADANIA BADAWCZEGO

Rak przewodowy trzustki (PDAC) jest jednym z najpoważniejszych wyzwań współczesnej onkologii – zarówno ze względu na rosnącą liczbę zachorowań, jak i wyjątkowo niekorzystne rokowanie. Choroba przez długi czas może przebiegać bezobjawowo lub dawać niespecyficzne dolegliwości, co sprawia, że u większości pacjentów rozpoznawana jest dopiero w stadium zaawansowanym. W konsekwencji możliwości leczenia radykalnego są ograniczone, a odsetek chorych kwalifikujących się do operacji jest niewielki.

Trudności terapeutyczne wynikają z agresywnego charakteru nowotworu, wczesnej skłonności do naciekania otoczenia i przerzutów oraz niskiej wrażliwości na standardowe metody leczenia systemowego. Istotną rolę w progresji choroby odgrywa także niestabilność genomowa, prowadząca do nagromadzenia licznych mutacji i rearanżacji chromosomalnych. Zjawisko to sprzyja powstawaniu heterogenności guza, co ułatwia selekcję komórek bardziej inwazyjnych i lekoopornych oraz utrudnia skuteczne leczenie ukierunkowane molekularnie. Dodatkowo mikrośrodowisko guza i jego oporność biologiczna ograniczają penetrację leków, a nawroty choroby są częste nawet po leczeniu skojarzonym.

Z tych powodów rak przewodowy trzustki nadal należy do nowotworów o fatalnej prognozie i stanowi obszar intensywnych poszukiwań nowych, bardziej skutecznych strategii diagnostycznych i przede wszystkim terapeutycznych.

Powyższe fakty ukazują rangę i istotność problemu dotyczącego raka trzustki i rozwiewa to ewentualne wątpliwości, czy podejmowanie tej tematyki badań przez Autorkę jest uzasadnione i pożądane. Bez wątpienia warto podjąć temat badawczy związany z PDCA, ponieważ ma przede wszystkim aspekt praktyczny, a nawet potencjalnie wprost kliniczny. Każda praca badawcza ukierunkowana na charakterystykę i analizę jego mechanizmów molekularnych — obejmujących m.in. deregulację szlaków sygnałowych, przeprogramowanie metaboliczne, interakcje z mikrośrodowiskiem guza i modulację odpowiedzi immunologicznej — jest zasadna, ponieważ może umożliwić identyfikację kluczowych węzłów patogenezy, nowych biomarkerów wczesnego wykrywania i stratyfikacji chorych oraz potencjalnych celów terapeutycznych, zwiększając szanse na poprawę wyników leczenia.

Wybór tematu pracy doktorskiej i określenie celu zadania badawczego budzi już we wstępie zainteresowanie i oczekiwania dotyczące efektu końcowego rozprawy. Recenzowana praca jest kompleksowa i w dużej mierze przeglądowa, a jednocześnie synoptyczna, metodyczna i uporządkowana merytorycznie, zważywszy na fakt, że jej przedmiotem jest temat dość szeroki, jakim jest zagadnienie podłoża molekularnego i niestabilności genomowej w raku trzustki.

Autorce udało się sprawnie i trafnie wybrać zagadnienia badawcze w obszarze raka trzustki, koncentrując się na problemach o wysokiej aktualności naukowej, a także klinicznej. Dobór zagadnień jest spójny z celami pracy oraz adekwatny do skali wyzwań diagnostyczno-terapeutycznych tej jednostki chorobowej, co przełożyło się na klarowną strukturę rozprawy i czytelny tok argumentacji. Autorka sprawnie wywiązała z zadania polegającego na trafnym rozróżnieniu zagadnień kluczowych i drugorzędnych dla podjętej (szerokiej) problematyki, a w konsekwencji na właściwej selekcji materiału poglądowego i badawczego, stanowiącego podstawę budowania wiedzy w badanym zagadnieniu. Rozważania są prowadzone szeroko, lecz zarazem w sposób uporządkowany i selektywny, dzięki czemu rozprawa nie jest obciążona „elementami nadmiarowymi”.

II. OCENA FORMALNA I METODOLOGICZNA PRACY

Przedstawiona do recenzji praca ma formę hybrydową – składa się z cyklu dwóch (2) powiązanych tematycznie prac oryginalnych oraz z jeszcze nieopublikowanych wyników badań stanowiących tematyczne, merytoryczne i koncepcyjne kontinuum badawcze zestawione w formułę opracowania książkowego. Udział autorki w realizacji drugiej części rozprawy doktorskiej (rozdział 7) obejmował przeprowadzenie większości eksperymentów *in vitro* oraz analizę, interpretację i przedstawienie w formie opisowej i graficznej uzyskanych wyników.

Mini-cykl już opublikowanych prac stanowią 2 (dwie) publikacje oryginalne – w jednej pracy Doktorantka jest pierwszym autorem, w drugiej równorzędnym pierwszym autorem (co budzi mój niedosyt, ale rozumiem istotny udział drugiego/równorzędnego pierwszego autora, a tym samym promotora pomocniczego):

1. Anna Klimaszewska-Wiśniewska*, **Karolina Buchholz***, Izabela Neska-Długosz, Justyna Durślewicz, Dariusz Grzanka, Jan Zabrzyński, Paulina Sopońska, Alina Grzanka, Maciej Gagat. Expression of genomic instability-related molecules: Cyclin F, RRM2 and SPDL1 and their prognostic significance in pancreatic adenocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(4): 859.
* równorzędne pierwsze autorstwo
2. **Karolina Buchholz**, Justyna Durślewicz, Anna Klimaszewska-Wiśniewska, Magdalena Wiśniewska, Maciej Słupski, Dariusz Grzanka. SKA3 expression as a prognostic factor for patients with pancreatic adenocarcinoma. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(10): 5134.

Obie publikacje prezentują zagadnienia ekspresji wybranych białek, ich związku z parametrami kliniczno-patologicznymi i potencjalnej wartości prognostycznej w raku przewodowym trzustki. Oba teksty charakteryzują się przy tym niemal tożsamą konstrukcją i typowym, szablonowym, konwencjonalnym, układem formalnym.

Pierwsza praca opublikowana została w roku 2021, druga w 2024. Parametry naukometryczne są dość wysokie: dla pierwszej pracy Impact Factor 6.575, Punktacja MNiSW 140; dla drugiej pracy Impact Factor 5.600, Punktacja MNiSW 140 (łącznie IF 12,175; MNiSW 280).

W rozprawie ujęto dwa artykuły wysoko punktowane, ale pozwolę sobie - z obowiązku recenzenta - poczynić w tej kwestii komentarz, żeby rozwiać ewentualne zastrzeżenia co do renomy i poziomu naukowego periodyków. Opublikowane są bowiem w czasopismach wydawnictwa MDPI, które w polskim środowisku naukowym budzi kontrowersje. W debacie naukowej wskazywano, że punktacja ministerialna nie zawsze jest dobrym proxy jakości, a model działania MDPI (duża skala produkcji, rozbudowany system special issues, szybkie ścieżki publikacji) może rodzić pytania o selektywność i rygor recenzyjny w części tytułów. Ten spór był w Polsce szeroko omawiany – m.in. w kontekście kosztów publikowania oraz napięć wokół zasad tworzenia/zmian wykazu czasopism i prób wpływania na regulacje. Jednocześnie warto zachować precyzję ocen: MDPI jako wydawca nie jest jednolicie kwalifikowany jako „drapieżny” – wiele jego czasopism jest indeksowanych w dużych bazach (np. Web of Science/Scopus), a wydawca deklaruje standardy etyczne i członkostwo w COPE. Dlatego samo „MDPI” nie powinno automatycznie dyskwalifikować dorobku, natomiast uzasadnia podwyższoną ostrożność i ocenę przede wszystkim przez pryzmat jakości konkretnych prac (wkład doktoranta, nowość wyników, solidność metod, transparentność danych, cytowania/oddźwięk w piśmiennictwie, niezależność recenzji i redakcji w danym tytule), a nie wyłącznie przez liczbę punktów.

Całość opracowania książkowego Rozprawy Doktorskiej liczy 106 stron maszynopisu i podzielona jest na następujące przyjęte zgodnie z normami dla tego typu pracy rozdziały:

- [1] *Nota informacyjna* – bardzo cenny wstęp wyjaśniający formułę i podstawy formalne rozprawy,
- [2] *Lista publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej z ich punktacją* (2 strony),
- [3] *Wykaz skrótów* (2 strony) – bardzo precyzyjny i praktyczny słownik nomenklatury tematycznej, niebywale staranny i pomocny w analizie tekstu,
- [4] *Wstęp* (7 stron),
- [5] *Cele pracy* (1 strona) – sześć wypunktowanych zadań badawczych,
- [6] *Omówienie publikacji włączonych do cyklu* (5 stron),
- [7] *Niepublikowane dane włączone do rozprawy doktorskiej z podziałem na podrozdziały: Materiały i metody* (8 stron), *Wyniki* (10 stron),
- [8] *Omówienie wyników* (7 stron),
- [9] *Wnioski* (1 strona),
- [10] *Piśmiennictwo* (8 stron) – 70 przytoczonych pozycji,
- [11] *Streszczenie w języku polskim i angielskim* (4 strony),
- [13] *Publikacje będące przedmiotem rozprawy doktorskiej* (2 publikacje, odrębne 36 stron),
- [14] *Oświadczenia współautorów publikacji* (8 stron),
- [15] *Zgody komisji bioetycznej na przeprowadzenie doświadczeń* (2 strony).

Z wielkim podziwem pochylam się nad wyjątkowo starannym, skrupulatnym, gruntownym opracowaniem całości manuskryptu - perfekcyjna edycja zasługuje na najwyższe uznanie i bezapelacyjnie świadczy o wielkim zaangażowaniu i globalnej wysokiej jakości pracy Doktorantki. Precyzyjne i bezbłędne przygotowanie manuskryptu skłania mnie do wniosku, że praca laboratoryjna i doświadczalna była prowadzona z taką samą starannością i na równie wysokim poziomie.

WSTĘP jest dość oszczędny, ograniczony do przedstawienia podstawowych, bardzo skondensowanych, powszechnie znanych danych o raku trzustki i głównym badanym obszarze czyli zagadnieniu niestabilności genomowej, a szerzej opisuje jedynie cztery (4) wybrane do analiz białka zaangażowane w utrzymanie stabilności genomu: cyklinę F, RRM2, SPDL1 i SKA3. O ile szczegółowa, analityczna i krytyczna charakterystyka białek wraz z doskonałym uzasadnieniem ich wyboru do badań jest świetna, pełna i absolutnie wyczerpująca, o tyle mam wrażenie, że część wstępu przed charakterystyką białek - choć zawiera aktualne i wartościowe dane epidemiologiczne i patogenetyczne o raku trzustki - stanowi zaledwie uwerturę i krótki prolog do tematu – a przecież tematu szerokiego i wciąż jeszcze nie dość zeksplorowanego, bo takim bez wątpienia rak trzustki jest. Aż się prosi, aby napisać nieco więcej, aby profesjonalnie zaprezentować molekularny i patologiczny „background” tego nowotworu, wartościowy nawet – a może zwłaszcza – dla czytelników, którzy nie zajmują się na co dzień tą tematyką. Można było skonstruować rozdział, z którego wprost czerpać by można i podstawową i specjalistyczną wiedzę dotyczącą tych zagadnień – miałyby one dużą moc edukacyjną i dydaktyczną. A uczynić by to można i warto tym bardziej, że Doktorantka sama wybrała formułę pracy hybrydowej, która z natury swojej otwiera nieco większe możliwości szerszego ujęcia tematu. Śmiało mogło tu zaistnieć pogłębienie tematu, które – sądząc po zawartości opublikowanych przez Doktorantkę treści w całości rozprawy – miałoby równie wysoką jakość, rzetelność naukową i bogactwo merytoryczne. Ale Autorka tego nie uczyniła, najpewniej uznała, że dane dostępne w piśmiennictwie i przedstawione publikacje wyczerpują zagadnienia ogólne raka trzustki do ostatniego szczegółu i temat jest przez Nią domknięty, więc nie trzeba go tu rozwijać. I choć ten bardzo dobry rozdział wprowadzający spełnia swoją funkcję, jego rozbudowanie mogłoby lepiej uzasadnić wybór tematu oraz podkreślić jego znaczenie kliniczne i naukowe. Co więcej, uważam, że zwiększyłoby spójność i moc argumentacyjną pracy. Czuję zatem pewien niedosyt: jako czytelnik, naukowiec oraz – przede wszystkim – jako „koleżanka po fachu”, patomorfolog diagnozujący mikroskopowo raka trzustki. Autorka śmiało mogła sobie pozwolić na kilka stron więcej ciekawego tekstu bez niebezpieczeństwa znudzenia/utraty czytelników i nie obawiając się zarzutu, że porusza kwestie oczywiste.

UWAGI I KOMENTARZE DO „WSTĘPU”:

Zwróć uwagę na nieścisłości nomenklaturowe i brak konsekwencji w terminologii oraz anglojęzyczne kalki językowe:

- 1) w rozdziale 4.2. omawiającym zagadnienie niestabilności genomowej w **raku** trzustki wielokrotnie przewija się określenie „**nowotwór** trzustki” czy w liczbie mnogiej „nowotwory trzustki” lub nawet zbyt ogólnikowe określenie „**guz**” w kontekście, w którym mówi się przecież o konkretnym, określonym typie histogenetycznym nowotworu złośliwego pochodzenia nabłonkowego czyli **raku (gruczolakoraku)** i to określenie jest poprawne, bo nie omawiamy przecież wszystkich nowotworów trzustki w tym łagodnych czy o innej histogenezie; kilkakrotnie użyto: strona 11 wers 9, 12, 21, ale już 2 wiersze niżej użyta jest poprawna nomenklatura („progresja **raka** trzustki”); te nieścisłości wynikają ze zbyt dużego stopnia ogólności w nazewnictwie oraz najpewniej chęci uniknięcia powtórzeń w tekście, niemniej należy pamiętać, że w tekście naukowym o wysokim stopniu specjalizacji całkowite wyeliminowanie powtórzeń jest w praktyce niemożliwe, ponieważ wynika z konieczności zachowania precyzji terminologicznej i jednoznaczności wyводу;
- 2) w rozdziale 4.3.1. – wers 17, w opisie badania korelacji ekspresji CCNF z parametrami kliniczno-patologicznymi użyto określenia „naciek immunologiczny” – oczywiście jest to wprost leksykalny anglicyzm pochodzący z cytowanego piśmiennictwa (pozycja nr 24, „*immune infiltration*”) i – oczywiście - teoretycznie oddaje istotę zjawiska, ale jawi się jednak w użytym kontekście jako pewien skrót, nieprecyzyjnie i mało profesjonalnie – chodzi przecież o naciek z komórek układu odpornościowego.

CELE PRACY są wyjątkowo uporządkowane, precyzyjne, czytelne i proste (takie miały zapewne być, doceniam tę intencjonalną koncentrację treści), a ich ujęcie wynika wprost z przygotowania merytorycznego i warsztatowego Autorki. Są jasno zdefiniowane, logicznie ułożone i spójne z przyjętymi założeniami badawczymi, a także – co wcale nie jest takie powszechne – konsekwentnie przekładają się na strukturę pracy i dobór zastosowanych metod. Na szczególne podkreślenie zasługuje precyzja sformułowań oraz jednoznaczne wskazanie zakresu i kierunku prowadzonych analiz w obu częściach/zakresach pracy (dwie publikacje oryginalne i część doświadczalna), co ułatwia ocenę stopnia realizacji zamierzeń badawczych w kolejnych częściach rozprawy.

OMÓWIENIE PUBLIKACJI WCHODZĄCYCH W SKŁAD CYKLU jest syntetyczne, streszcza i kondensuje zawarte w publikacjach informacje i wyniki badań. Doktorantka w przemyślany sposób zaakcentowała, że istotnym elementem prac jest fakt, że stworzyły one fundament pod dalsze badania i prace prowadzone *in vitro* na komórkach raka trzustki.

PREZENTACJA DANYCH NIEPUBLIKOWANYCH WŁĄCZONYCH DO ROZPRAWY – to w moim odczuciu jedna z najlepszych części manuskryptu. Ukazuje całość warsztatowego i merytorycznego przygotowania oraz profesjonalizm i naukowy background Doktorantki. Z perspektywy recenzenta to właśnie ta obszerna część opisowo-doświadczalna jest najsilniejszym elementem rozprawy — dzięki konsekwentnej, szczegółowej i transparentnej prezentacji złożonej, nowoczesnej metodologii stanowi ona jej najbardziej wartościowy wkład merytoryczny oraz najlepiej ugruntowuje wiarygodność uzyskanych wyników i stopień zaangażowania Doktorantki.

III. OCENA MERYTORYCZNA PRACY – PUBLIKACJE WCHODZĄCE W SKŁAD CYKLU

1. Publikacja pierwsza – praca oryginalna z 2021 roku o wysokim IF 6.575 i punktacji MNiSW 140, prezentująca analizę związku pomiędzy poziomem ekspresji cykliny F, RRM2 i SPD11 a wybranymi parametrami kliniczno-patologicznymi i rokowaniem pacjentów z gruczolakorakiem trzustki. Doktorantka dzieli równorzędne pierwsze autorstwo z Panią Promotor pomocniczą, a w opisie swego udziału w publikacji podaje, że w jej gestii leżało „zebranie danych klinicznych pacjentów, analiza i interpretacja uzyskanych wyników, przygotowanie manuskryptu”. Wnioskuje zatem, że Doktorantka nie była inicjatorką ani autorką koncepcji pracy. Założenia, zakres oraz zasadniczy kierunek projektu zostały określone niezależnie od niej i w praktyce determinowały ramy, w których mogła realizować

zadania badawcze. Czy oznacza to, że odpowiedzialność za ideę i konstrukcję projektu należy lokować poza Doktorantką, podczas gdy jej wkład dotyczył przede wszystkim rzetelnej realizacji powierzonych etapów oraz opracowania wyników w przyjętych z góry ramach?

Praca jest złożona, wielowymiarowa, bowiem oceny badanych białek dokonano na dwóch poziomach informacji biologicznej – białka oraz mRNA. Ekspresję tkankową cykliny F, RRM2 oraz SPDL1 oznaczono immunohistochemicznie w archiwalnym materiale tkankowym pochodzącym od 68 pacjentów z PDAC, a do analizy ekspresji genów wykorzystano publicznie dostępne dane transkryptomyczne (The Cancer Genome Atlas, TCGA oraz The Genotype-Tissue Expression, GTEx). Jako recenzent i patolog chciałabym podkreślić, że **szczególnie wysoko oceniam** wykorzystanie materiału tkankowego pochodzącego od pacjentów z rakiem trzustki z ośrodka klinicznego (Klinika Chirurgii Ogólnej, Chirurgii Wątroby i Chirurgii Transplantacyjnej oraz Zakład Patomorfologii Klinicznej Collegium Medicum w Bydgoszczy). Tego rodzaju podejście ma wyraźnie większą wartość translacyjną i wiarygodność biologiczną niż analizy oparte wyłącznie na mikromacierzach z danymi wtórnymi, ponieważ lepiej odzwierciedla realne zróżnicowanie guza i jego mikrośrodowiska oraz pozwala na weryfikację obserwacji w warunkach bliższych praktyce klinicznej. W mojej ocenie jest to istotny atut pracy, który wzmacnia jej znaczenie i potencjał aplikacyjny. **I drugi niezaprzeczalny walor pracy**, wynikający z głębokiego zrozumienia rangi samego doświadczenia na tkankach nowotworowych, ale i wysokiej klasy kompetencji i doświadczenia diagnostycznego i naukowego samej Autorki i zespołu patomorfologów biorących udział w pracy, jest ocena immunohistochemiczna badanych białek przy użyciu klasycznej, kanonicznej już skali Remmele-Stegner (Index IRS). Szczerze gratuluję – to podejście „dla wtajemniczonych”, pokazujące solidne obycie z warsztatem patomorfologicznym, a takie uszczegółowienie i standaryzacja oceny zwiększa przejrzystość opisu i ułatwia porównywanie wyników zarówno między oceniającymi, jak i z danymi z piśmiennictwa. W dyskusji szczegółowo omówiono wyniki w kontekście aktualnych doniesień naukowych. Autorka (Autorki) formułuje swoje uwagi i komentarze w sposób klarowny i wnikliwy, ale jednocześnie dość powściągliwy i rozważny, prezentując również – co warto docenić – ograniczenia pracy. Dyskretnie akcentuje własne poglądy i przemyślenia dotyczące wartości omawianych zagadnień. Znakomita, dojrzała dyskusja. **Praca jest wieloaspektowa, ma bardzo silny i istotny kontekst i wydźwięk kliniczny. Czytałam ją i analizowałam z dużym zainteresowaniem.** Konkluzje Autorki i finał dyskursu naukowego ukazują świadomość badaczki, że przeprowadzone dociekania mają zaledwie charakter wstępny i mogą stanowić podstawę do dalszych analiz – co też Doktorantka uczyniła w kolejnych etapach swoich badań.

2. Publikacja druga – praca oryginalna z 2024 o IF 5.600 i punktacji MNiSW 140.

To już samodzielny projekt publikacyjny, tu Doktorantka jest pierwszym autorem. Jej udział należy ocenić jako kompleksowy i w pełni samodzielny: obejmował opracowanie założeń i koncepcji pracy, dobór metodyki, pozyskanie środków finansowych na realizację badania (bardzo ważne!), wykonanie i ocena barwień immunohistochemicznych, opracowanie, analiza i interpretacja uzyskanych wyników, przygotowanie manuskryptu. Należy sądzić, że Doktorantka (mając za sobą trzy lata doświadczeń w pracy naukowej od poprzedniej pracy) doprowadziła całość przedsięwzięcia do końcowego efektu, wykazując się zarówno inicjatywą na etapie projektowania, jak i rzetelnością oraz sprawnością wykonawczą na etapie realizacji.

Druga praca Doktorantki została przeprowadzona w oparciu o analogiczny schemat co pierwsza – zastosowano porównywalny konstrukt postępowania badawczego i publikacji. Pod względem metodologicznym druga praca powiela rozwiązania przyjęte w pierwszej – autorka konsekwentnie i z bardzo dobrym skutkiem stosuje ten sam, sprawdzony, badawczy *modus operandi*. Sprawdzony i wielce skuteczny, bowiem praca wyróżnia się bardzo dobrą jakością warsztatową, zarówno w zakresie doboru metod, jak i sposobu opracowania wyników. Na poziomie eksperymentalnym i warsztatowym **rzetelna, bardzo solidna, może mieć wręcz charakter modelowy**. Całościowy opis metodologii jest na tyle klarowny i uporządkowany, że pełni de facto funkcję instrukcji postępowania badawczego – daje gotowy, możliwy do zastosowania schemat działania, pozwala krok po kroku odtworzyć wszystkie przyjęte procedury tego badania. Widzę tu nawet **wyraźny walor dydaktyczny**: Autorka prowadzi czytelnika przez kolejne etapy w sposób niemal „podręcznikowy”, bez luk i niedopowiedzeń, a ten wyjątkowo transparentny i replikowalny opis wszystkich procedur może służyć jako praktyczny wzorzec dla podobnych badań.

IV. OCENA MERYTORYCZNA PRACY – CZĘŚĆ DRUGA DOŚWIADCZALNA

Z perspektywy recenzenta szczególnie wysoko oceniam część opisowo-doświadczalną rozprawy. Jest ona przygotowana z dużą dyscypliną metodologiczną i stanowi dla mnie najbardziej przekonujący fragment pracy potwierdzający indywidualny wkład pracy Autorki. Metodologia została przedstawiona w sposób kompletny i uporządkowany: Autorka precyzyjnie opisuje założenia, dobór narzędzi, parametry, procedury oraz kolejne etapy postępowania badawczego, dzięki czemu tok badań jest łatwy do prześledzenia. Widoczna jest świadomość złożoności zastosowanych rozwiązań i umiejętność ich „przetłumaczenia” na klarowny opis naukowy. Dobór podejścia badawczego jest uzasadniony merytorycznie, a rozważania nie ograniczają się do deklaratywnego wskazania metod: pokazano, dlaczego przyjęte rozwiązania są adekwatne do problemu, jakie mają ograniczenia i jak je kontrolowano. Na plus zasługuje transparentność i reprodukowalność: widać dbałość o to, by czytelnik mógł odtworzyć badania (lub co najmniej zweryfikować ich logikę) na podstawie podanych informacji. Szczegółowa ale syntetyczny opis poszczególnych części eksperymentu wzmacnia wiarygodność wyników, bo kontrola zmiennych, warunki badań oraz sposób opracowania danych są opisane tak, że nie pozostawiają istotnych „luk interpretacyjnych”.

Dodatkowym atutem jest nowoczesność instrumentarium: zastosowane rozwiązania metodyczne wskazują na biegłość w aktualnych standardach dyscypliny i na doskonałą orientację Doktorantki w najnowszych praktykach badawczych. Z całą pewnością można powiedzieć, że czuć solidne przygotowanie metodologiczne, dojrzałe podejście i ugruntowany warsztat badawczy Autorki.

W efekcie ta część nie tylko „opisuje, co zrobiono”, ale realnie buduje naukową wartość pracy: jest jednocześnie najbardziej informatywna, najlepiej udokumentowana (również ryciny, mikrofotografie, wykresy) i najpewniej broniąca tezy o rzetelności przeprowadzonych badań. Jeśli miałabym wskazać fragment o najwyższej jakości merytorycznej i edytorskiej, byłaby to właśnie część opisowo-doświadczalna.

V. OCENA MERYTORYCZNA PRACY – OMÓWIENIE WYNIKÓW

Omówienie wyników jest poprawne, rzetelne i spójne z postawionymi celami pracy. Autorka logicznie prowadzi czytelnika od prezentacji danych do ich interpretacji, jasno wskazując, które obserwacje mają charakter wiodący, a które wymagają ostrożności w uogólnianiu. Na podkreślenie zasługuje krytyczne odniesienie uzyskanych rezultatów do aktualnego stanu wiedzy dotyczącego podłoża molekularnego raka trzustki, w tym omówienie możliwych mechanizmów biologicznych oraz konsekwencji klinicznych, co oczywiście nie jest zagadnieniem do rozwiązania i zastosowania „na dziś”.

Wysoko oceniam dojrzałość interpretacyjną Doktorantki: omówienie nie ma charakteru bezkrytycznej autoprezentacji, lecz uwzględnia ograniczenia zastosowanych podejść, potencjalne źródła niepewności oraz konsekwencje przyjętych założeń. Jednocześnie Autorka trafnie identyfikuje i punktuje, które rezultaty mają charakter wyłącznie opisu zjawiska, a które stanowią jakościowy krok naprzód – i potrafi to uzasadnić odniesieniem do piśmiennictwa oraz do praktycznych implikacji wyników. Taki sposób argumentacji buduje wiarygodność cyklu i świadczy o rozumieniu standardów rzetelności naukowej.

Istotnym walorem omówienia jest też pokazanie komplementarności publikacji i części doświadczalnej rozprawy: każda z dwóch prac i część doświadczalna wnosi odrębny element (nowe ujęcie teoretyczne, rozszerzenie metody, porównanie rozwiązań, implikacje kliniczne), a razem tworzą zamkniętą całość o czytelnej strukturze. Autorka umiejętnie wskazuje „mosty” między artykułami i doświadczeniem (wspólne pojęcia, wspólną metodykę, konsekwentnie rozwijane hipotezy) oraz wyjaśnia, w jaki sposób wnioski z wcześniejszych badań zostały wykorzystane do projektowania kolejnych etapów całego projektu. To szczególnie ważne w modelu doktoratu opartego na cyklu publikacji i odrębnego uzupełniającego eksperymentu (jak w naszym przypadku), gdzie spójność i progresja stanowią kluczowe kryteria oceny.

Wreszcie, omówienie dobrze komunikuje znaczenie rezultatów na tle aktualnego stanu badań: Autorka potrafi precyzyjnie zlokalizować „lukę”, którą cykl adresuje, i wykazać, że przedstawione rozwiązania nie mają charakteru wyłącznie odtwórczego. Z tej perspektywy cykl publikacji należy

ocenić jako merytorycznie jednorodny, metodycznie konsekwentny i poznawczo wartościowy, a samo omówienie – jako wartościowy element rozprawy w formule publikacyjnej, ułatwiający recenzentowi ocenę zarówno oryginalności, jak i rzeczywistego wkładu Doktorantki.

Zabrakło mi natomiast jednego istotnego elementu: podkreślenia i wyeksponowania wkładu własnego. W omówieniu nie rozdzielono elementów koncepcyjnych, doświadczalnych, analitycznych i interpretacyjnych przypisywanych Doktorantce, co w przypadku prac i eksperymentów wieloautorskich ma dla oceny zasadnicze znaczenie. Doktorantka nie może – nie powinna! - ograniczać się do deklaracji udziału, lecz wskazuje konkretne komponenty: inicjację hipotez, konstrukcję narzędzi/procedur, pozyskanie i opracowanie danych, dobór modeli, przeprowadzenie analiz, a także kluczowe wnioski i ich osadzenie w stanie wiedzy. Dzięki temu recenzent otrzymuje przekonujące podstawy do stwierdzenia, że osiągnięcie ma charakter samodzielny i twórczy.

No i na koniec rodzi się najważniejsze pytanie: dlaczego część eksperymentalna rozprawy nie została opublikowana, co jest typowym sposobem potwierdzania jakości i oryginalności rezultatów w tej dyscyplinie, tylko przedłożona w obecnej formie? Dlaczego wyniki te nie zostały opublikowane w czasopiśmie o uznanej pozycji w dyscyplinie? Jaką strategię publikacyjną przyjęła Doktorantka dla wyników części eksperymentalnej i jakie względy (merytoryczne, metodologiczne, organizacyjne lub formalne) zadecydowały o rezygnacji z publikacji w renomowanych czasopismach na rzecz części monografii?

VI. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

1. Po wnikliwej lekturze dysertacji Pani mgr Karoliny Buchholz oceniam ją bardzo wysoko – praca pod względem merytorycznym, metodologicznym i warsztatowym zasługuje na uwagę i uznanie. Uzyskane w rozprawie wyniki są spójne i ważne dla podjętej problematyki badawczej. Doktorantka udowodniła, że potrafi samodzielnie sformułować i – co ważne – rozwiązać złożony problem naukowy, dobrać i opanować nowoczesne techniki pracy, które posłużyły do uzyskania wyników na dobrym poziomie, a także przeprowadzić rzeczową dyskusję swoich wyników z wynikami innych grup badawczych. Pokazała bezapelacyjnie, że dużo wie i sprawnie porusza się w zagadnieniach dotyczących nie tylko niestabilności genomowej, ale i szeroko rozumianego podłoża molekularnego w raku przewodowym trzustki. Doktorantka odpowiedziała nam na bardzo ważne pytanie: dlaczego warto badać mechanizmy molekularne i chemiooporność w PDAC? Bo „oporność” w PDAC często wynika z biologii guza i jego mikrośrodowiska, a nie tylko z doboru leku. Bo oporność ma konkretne, „uchwytnie” mechanizmy na poziomie komórki. Bo profil molekularny potrafi wskazać pacjentów, u których „standard” chemioterapii działa inaczej. Co więcej, pokazała nam, jakie ma to znaczenie kliniczne: dobór leczenia „pod pacjenta” zamiast jednego schematu dla wszystkich, unikanie toksyczności bez realnych korzyści z terapii, no i przede wszystkim projektowanie terapii skojarzonych, które mają sens biologiczny i mogą przełożyć się na nowe, realne interwencje kliniczne.

2. Z całą mocą warto podkreślić, że omówienie publikacji włączonych do cyklu doktorskiego i odrębnej części doświadczalnej nie jest jedynie prezentacją warsztatu badawczego i „spisem osiągnięć” Doktorantki, ale stanowi dojrzałą, krytyczną syntezę dorobku ułożoną w logiczną narrację badawczą. Autorka jasno pokazuje, w jaki sposób poszczególne części rozprawy tworzą spójny program badawczy dotyczący raka trzustki: od sformułowania problemu i uzasadnienia jego znaczenia, przez dobór adekwatnych metod, aż po konsekwentne pogłębianie wyników i ich interpretację w kolejnych etapach cyklu. Takie ujęcie pozwala odbiorcy bez trudu prześledzić „linię rozwojową” projektu i zrozumieć, dlaczego dany zestaw publikacji i eksperymentów należy traktować jako jednolite osiągnięcie, a nie zbiór luźno powiązanych badań i tekstów.

3. Zdaniem recenzenta, oceniana rozprawa doktorska będąca hybrydą cyklu dwóch publikacji oraz niepublikowanych wyników badań pt. „Ekspresja wybranych czynników związanych z niestabilnością genomową w gruczolakoraku przewodowym trzustki: ocena wartości prognostycznej oraz wpływu na chemiooporność komórek nowotworowych” **spełnia kryteria przypisane rozprawom na stopień naukowy doktora** przez Ustawę o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym (Ustawa z dnia 20 lipca

2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce; Dz. U. 2021 poz. 478 z późn. zm.). Zaprezentowana dysertacja prezentuje adekwatną ogólną wiedzę teoretyczną Kandydatki w dyscyplinie oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej potwierdzonej publikacją wyników będących podstawą rozprawy w renomowanych czasopismach naukowych o istotnym współczynniku wpływu. Przedmiotem rozprawy jest oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a indywidualny wkład Kandydata w powstanie pracy jest wystarczający i udokumentowany.

Dlatego zwracam się z pełnym przekonaniem do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie mgr Karoliny Buchholz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie uwzględniając ponadprzeciętne walory naukowe, wysoki poziom merytoryczny, rzetelność metodologiczną oraz wartość poznawczą uzyskanych wyników oraz istotny wkład w rozwój wiedzy w analizowanym obszarze, wnoszę o WYRÓŻNIENIE niniejszej rozprawy.



prof. dr hab. Agnieszka Hałoń

prof. dr hab. Agnieszka Hałoń

Wrocław, 12 lutego 2026 r.