



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Małgorzata Piasecka
Kierownik Zakładu Histologii i Biologii Rozwoju
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
ul. Żołnierska 48
70-210 Szczecin

Szczecin, 18.05.2024 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Przemysława Stefaniaka wykonanej w Katedrze Histologii i Embriologii Człowieka, na Wydziale Lekarskim, Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego (UWM) w Olsztynie, pod kierunkiem dr hab. n. med. Janusza Godlewskiego, prof. UWM jako promotora i dr n. biol. Bartłomieja Emila Krazińskiego jako promotora pomocniczego

1. Formalna ocena rozprawy doktorskiej

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska obejmuje 79 stron, w ramach których, zgodnie z powszechnie uznanymi wymogami, wyróżniono w kolejności: Wykaz artykułów wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, Wykaz skrótów, Streszczenie i słowa kluczowe w języku polskim i angielskim, Wstęp, Hipoteza badawcza, Cele pracy, Zakres badań wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, Materiał i metody, Wyniki, Podsumowanie, Wnioski, Spis literatury i Źródło finansowania prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej. Na końcu poza wymienionymi rozdziałami dołączono kopie publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej oraz oświadczenia kandydata i współautorów tych publikacji.

Podstawą do ubiegania się o nadania stopnia dr w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne jest cykl **4** powiązanych tematycznie anglojęzycznych artykułów naukowych objętych wspólnym tytułem „**Białko POLD1 jako czynnik prognostyczny w raku jelita grubego i w raku nerki**”. Artykuły opublikowane są w recenzowanych czasopismach naukowych. Trzy z nich wykazywane są w bazie **Journal Citation Reports (JCR)**. Łączny współczynnik wpływu (IF, ang. *Impact Factor*) tych prac wynosi **9,3**, natomiast liczba punktów MNiSW **350**. W trzech publikacjach Doktorant jest **pierwszym autorem** (w jednej z nich równoważnym pierwszym autorem) i w jednej drugim autorem. Dwie prace są **oryginalnymi pracami** i dwie **poglądowymi**.

W skład tego cyklu wchodzi następujące publikacje:

Prace oryginalne

1. Godlewski J, **Stefaniak P**, Kiezun J, Krazinski B E. DNA polymerase delta 1 catalytic subunit (POLD1) as a prognostic factor in clear cell renal cell carcinoma patients. In Vivo. 2022; 36(3):1188-1194. DOI:10.21873/invivo.12818. **IF: 2,3 i 40 punktów MNiSW**

2. **Stefaniak P**, Krazinski B E, Kiezun J, Majewska H, Godlewski J. Altered immunoexpression of DNA polymerase delta1 catalytic subunit (POLD1) in colorectal cancer. Contemp Oncol (Pozn) 2023; 27(3):147-154. DOI:10.5114/wo.2023.133505. **IF: 1,8 i 70 punktów MNiSW**

Prace poglądowe



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

3. **Stefaniak P**, Majewska H, Zadrozny D, Godlewski J. Cancer in polyp of the large intestine - an interdisciplinary decision problem. *Gastroenterology Rev* 2021; 16(4):306-310. DOI:10.5114/pg.2021.111481. **40 punktów MNiSW**

4. Gola M, **Stefaniak P**, Godlewski J, Jereczek-Fossa B A, Starzyńska A. Prospects of POLD1 in human cancers: a review. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(6):1905. DOI: 10.3390/cancers15061905. **IF: 5,2 i 200 punktów MNiSW**

Wszystkie wymienione powyżej publikacje mieszczą się w zakresie zagadnień wnioskowanej dyscypliny – nauki medyczne.

Do rozprawy doktorskiej zostało dołączone **Oświadczenie Doktoranta** o samodzielnym napisaniu rozprawy doktorskiej oraz **Oświadczenia współautorów**, z których wynika, że lek Przemysław Stefaniak miał swój indywidualny wkład w powstanie poszczególnych artykułów naukowych. W przypadku prac oryginalnych polegał on na: opracowaniu koncepcji, wykonywaniu pracy eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników oraz pisaniu tekstu. W przypadku prac poglądowych jego rola dotyczyła: opracowania koncepcji pracy, przygotowania tabel, wykonania dokumentacji zdjęciowej i pisania tekstu.

Wszyscy współautorzy prac wchodzących w skład cyklu spójnych tematycznie publikacji naukowych będących podstawą rozprawy doktorskiej złożyli oświadczenie, w którym wyrazili **zgody na włączenie danej publikacji w rozprawę doktorską**.

Prezentowane badania w rozprawie doktorskiej były **finansowane** ze środków statutowych Wydziału Lekarskiego, Collegium Medicum UWM w Olsztynie i **uzyskały zgodę** lokalnej Komisji Bioetycznej UWM w Olsztynie na pobieranie od pacjentów materiału do badań i gromadzenie ich danych kliniczno-patologicznych.

Wobec powyższych informacji uważam, że rozprawa doktorska pod względem formalnym spełnia ustawowe wymogi stawiane Kandydatom do uzyskania stopnia doktora.

2. Merytoryczna ocena rozprawy doktorskiej

Badania prezentowane w cyklu publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej **dotyczą nowotworów złośliwych nerki i jelita grubego**. W kontekście danych epidemiologicznych, w tym dostępnych statystyk ujawniających zapadalność i śmiertelność na wymienione nowotwory podjęty temat jest jak najbardziej **aktualny** i wymaga ciągłych i wzajemnie uzupełniających się badań naukowych, które poprawiłyby diagnostykę nowotworów i konsekwentnie algorytmy postępowania terapeutycznego, co w dalszym etapie zwiększyłoby szansę przeżycia pacjentów.

Istotnym zjawiskiem w przypadku nowotworów złośliwych jest zdecydowanie zwiększona i niekontrolowana proliferacja komórek, przy współistniejącym upośledzeniu różnicowania komórek. Natężenie wymienionych procesów, w praktyce klinicznej, stało się podstawą klasyfikacji guzów, która niewątpliwie określa adekwatne do złośliwości nowotworu leczenie i jego monitorowanie. Należy podkreślić, że brak jest takiego wskaźnika proliferacji komórkowej, który byłby wykorzystany dla wszystkich typów nowotworów i miał istotną



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

wartość prognostyczną, był przydatny klinicznie (wczesna diagnoza, różnicowanie nowotworu, rokowania, wybór terapii przeciwnowotworowej). W tym aspekcie oryginalne badania naukowe Doktoranta, oparte na **szerokiej wiedzy** ważnych molekularnych zjawisk związanych z proliferacją komórek, są nie tylko **aktualne, ale i cenne. Poszerzają naszą wiedzę** w zakresie klinicznego znaczenia, wybranego przez Doktoranta, białkowego markera podziałów komórkowych w przypadku raka nerki i jelita grubego.

Proponowanym przez Doktoranta potencjalnym biomarkerem związanych z proliferacją komórek jest białko POLD1 (p125) (ang. *DNA polymerase delta catalytic subunit*) będące katalityczną podjednostką (p125) heterotetramerowej polimerazy DNA delta (Pol δ) – kluczowego enzymu replikacyjnego, silnie stymulowanego przez białko PCNA (jądrowy antygen proliferującej komórki, ang. *proliferating cell nuclear antigen*). Wybór **trafny i merytorycznie** uzasadniony przez Autora zarówno w polskim tekście rozprawy doktorskiej, jak i opublikowanych tekstach anglojęzycznych. Doktorant podkreśla bowiem, że białko POLD1 obok aktywności polimerazy opóźnionej nici DNA wykazuje także aktywność naprawczą DNA – wycina błędnie sparowane nukleotydy (aktywność 3'-5' egzonukleazy). Zatem spełnia istotną rolę w stabilności genomu. W warunkach fizjologicznych ekspresja genu *POLD1* zależna jest od fazy cyklu komórkowego. Patologiczne warianty genu *POLD1* wykluczają funkcję naprawy DNA, co w konsekwencji prowadzi do niestabilności genomu i karcinogenezy. Ponadto, Doktorant zwraca uwagę, że mechanizm regulacji ekspresji wymienionego genu nie został do końca poznany. Autor podkreśla, że tylko w nielicznych pracach naukowych w tkankach zmienionych nowotworowo zbadano poziom ekspresji POLD1 i przydatność kliniczną oceny tej ekspresji. Ponadto wskazuje, że wyniki badań różnych autorów nie zawsze są jednoznaczne i zgodne.

Hipoteza badawcza postawiona przez lek. Przemysława Stefaniaka jest **poprawna**:

„Przyjęto założenie, że poziomy ekspresji POLD1 w raku nerki i raku jelita grubego są związane z natężeniem proliferacji komórkowej i przez to mogą korelować z progresją choroby i przeżyciem pacjentów.”

Adekwatnie do postawionej hipotezy Doktorant sformułował **cele badań**, które zawarł i konsekwentnie realizował w publikacjach cyklu będącego podstawą rozprawy doktorskiej.

Omówienie poszczególnych publikacji cyklu

Prace oryginalne

1. Godlewski J, **Stefaniak P**, Kiezun J, Krazinski B E. DNA polymerase delta 1 catalytic subunit (POLD1) as a prognostic factor in clear cell renal cell carcinoma patients. *In Vivo*. 2022; 36(3):1188-1194. DOI:10.21873/invivo.12818. **IF: 2,3 i 40 punktów MNiSW**

W pierwszym artykule przedstawiono wyniki badań eksperymentalnych przeprowadzone na tkankach pooperacyjnych raka jasnokomórkowego nerki (ccRCC, ang. *clear cell renal cell carcinoma*), którego u chorych potwierdzono badaniem patomorfologicznym, a także na niezmiennych fragmentach nerki uzyskanych w wyniku nefrektomii (n = 56). Po operacji pacjenci objęci byli obserwacją (mediana 39,3 miesiące), celem analizy przeżycia.



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

W niniejszej publikacji Doktorant z sukcesem zrealizował następujące zadania badawcze:

1. Analiza poziomu ekspresji białka POLD1 w badanych tkankach, w celu ujawnienia różnic (test Wicoxona dla par obserwacji).
2. Ustalenie statystycznych korelacji między poziomem immunoekspresji POLD1 w skrawkach raka nerki, a danymi demograficznymi, kliniczno-patologicznymi pacjentów i przeżyciem pacjentów, aby określić przydatność oceny poziomu tej immunoekspresji jako czynnika prognostycznego w przypadku raka jasnokomórkowego nerki (dokładny test Fishera, metoda Kaplan-Meier, test log-rank).

Udowodniono, że średni poziom immunoekspresji białka POLD1, wykazany za pomocą reakcji immunohistochemicznej (ocena wg rekomendacji Remmele i Stegner, 1987 r.), był istotnie wyższy w jądrach komórek ccRCC niż w jądrach niezmiennych nowotworowo komórek nabłonka kanalików krętych bliższych. Co więcej, w przypadku komórek nowotworowych wysoki poziom immunoreaktywności POLD1 korelował dodatnio z całkowitym przeżyciem pacjentów. Ponadto, ten ostatni parametr korelował ujemnie z wyższym stopniem złośliwości komórek raka w skali Fuhrmana, średnicą guza, statusem T i obecnością przerzutów. Wiek i płeć nie korelowały istotnie z przeżyciem pacjentów. Wyniki badań przedstawiono w postaci mikrografii, diagramów i tabel.

Uzyskane dane wskazywały na zróżnicowaną immunoreaktywność POLD1 w analizowanych wycinkach tkankowych, co więcej wskazywały na potencjalne zastosowanie oceny ekspresji białka POLD1 jako markera prognostycznego w raku jasnokomórkowym nerki.

2. Stefaniak P, Krazinski B E, Kiezun J, Majewska H, Godlewski J. Altered immunoeexpression of DNA polymerase delta1 catalytic subunit (POLD1) in colorectal cancer. Contemp Oncol (Pozn) 2023; 27(3):147-154. DOI:10.5114/wo.2023.133505. IF: 1,8 i 70 punktów MNiSW

W drugim artykule zostały zawarte dane eksperymentalne z badań wykonanych na materiale pooperacyjnym (wycięcie odcinka jelita) pozyskany od chorych, u których histopatologicznie rozpoznano raka gruczołowego jelita grubego (CRC, ang. *colorectal cancer*) (n = 78). Stopień zaawansowania nowotworu określony był na podstawie wytycznych Amerykańskiego Wspólnego Komitetu ds. Raka (AJCC, ang. *American Joint Committee on Cancer*). Badania wykonano na wycinku tkankowym z guza nowotworowego i wycinku pochodzącym z fragmentu jelita niezmiennego nowotworowo i oddalonego (5–7 cm) od nacieku raka. Po zakończenia leczenia operacyjnego pacjenci podlegali obserwacji, aby uzyskać dane dotyczące ich przeżycia. Mediana okresu obserwacji wynosiła 52,2 miesiące.

Podobnie, jak w przypadku pierwszej z omówionych publikacji Doktorant postanowił:

1. Porównać poziom immunoekspresji białka POLD1 w tkankach histologicznych zmienionych i niezmiennych nowotworowo (test Wicoxona dla par obserwacji).
2. Przeprowadzić statystyczną analizę asocjacji między poziomem badanej immunoekspresji w preparatach histologicznych raka jelita grubego w odniesieniu do danych demograficznych, kliniczno-patologicznych pacjentów i przeżyciem pacjentów z rakiem jelita grubego, aby zweryfikować przydatność kliniczną badanego biomarkera (dokładny test Fishera, metoda Kaplan-Meier, test log-rank).

Ponadto, w odróżnieniu od poprzedniej publikacji Doktorant dodatkowo:

3. Oceniał zależności między poziomami ekspresji mRNA dla genu *POLD1* a danymi demograficznymi, kliniczno-patologicznymi oraz ogólnym przeżyciem i czasem wolnym od symptomów choroby u pacjentów z rakiem jelita grubego. W tym celu wykorzystał dane sekwencjonowania (nowatorska metoda RNA-seq, ang. *RNA-sequencing*) dostępne w bazach danych projektu TCGA (ang. *The Cancer Genome Atlas*). Do wykazania



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

różnic w ekspresji badanego genu zastosował pakiet oprogramowania DESeq2. W ten sposób Doktorant chciał zbadać przydatność kliniczną *POLD1* nie tylko na poziomie białka ale i transkrypcji genu *POLD1* (dokładny test Fishera, metoda Kaplan-Meier, test log-rank).

Podobnie jak w przypadku publikacji dotyczącej nowotworu nerki, lek. Przemysław Stefaniak potwierdził **zróżnicowaną immunoreaktywność** białka *POLD1* w analizowanych tkankach. Różnice w immunoekspresji były jednak **zdecydowane inne**, gdyż średni poziom immunoekspresji *POLD1* był istotnie niższy w jadrach komórek raka jelita grubego w porównaniu do immunoekspresji tego białka w eneterocytach nabłonka błony śluzowej jelita grubego morfologicznie niezmiennego. Ponadto, uzyskane wyniki badań przedstawione w postaci mikrofotografii, diagramów i tabel, **nie potwierdziły prognostycznego znaczenia poziomu ekspresji białka *POLD1* w przypadku raka jelita grubego**, bowiem poziom immunoekspresji nie korelował z danymi klinicznymi i patomorfologicznymi takimi jak lokalizacja guza, wielkość guza, obecność przerzutów w węzłach chłonnych, obecność przerzutów odległych, stopień zaawansowania klinicznego TNM (ang. *tumor, node, metastasis*) i czasem przeżycia. Istotnych korelacji nie wykazano także między poziomem ekspresji genu *POLD1* (profile ekspresji genu uzyskano z materiału pobranego od 599 pacjentów z rakiem jelita grubego – *cBioPortal for Cancer Genomics*) a parametrami kliniczno-patologicznymi i przeżyciem pacjentów z rakiem jelita grubego. **Zatem – zgodnie z sugestią Autora – badania nie wykazały przydatności poziomu ekspresji genu *POLD1* jako potencjalnego czynnika prognostycznego w raku jelita grubego.**

Prace pogładowe

1. Gola M, Stefaniak P, Godlewski J, Jereczek-Fossa B A, Starzyńska A. Prospects of *POLD1* in human cancers: a review. *Cancers* (Basel). 2023; 15(6):1905. DOI: 10.3390/cancers15061905. IF: 5,2 i 200 punktów MNiSW

2. **Stefaniak P**, Majewska H, Zadrozny D, Godlewski J. Cancer in polyp of the large intestine - an interdisciplinary decision problem. *Gastroenterology Rev* 2021; 16(4):306-310. DOI:10.5114/pg.2021.111481. 40 punktów MNiSW

W pierwszej z wymienionych prac wyróżniono 5 rozdziałów, w których w sposób **umiejętny i wyczerpujący** skompilowano wiedzę z zakresu molekularnych podstaw karcinogenezy z wiedzą kliniczną. Zanim dokonano przeglądu aktualnego stan wiedzy dotyczącej roli *POLD1*, jako potencjalnego biomarkera prognostycznego i predykcyjnego w różnych nowotworach złośliwych człowieka (cel pacy), szczegółowo scharakteryzowano funkcję enzymatyczną tego białka jako podjednostki katalitycznej polimerazy DNA delta – jednego z kluczowych enzymów replikacji DNA (funkcja na poziomie jądra komórkowego) oraz funkcję cytoplazmatyczną. Ponadto, przedstawiono budowę ludzkiego genu *POLD1* i szczególną uwagę zwrócono na mechanizm regulacji transkrypcji tego genu związany z cyklem komórkowym. Regulacja transkrypcji i fizjologiczna rola białka *POLD1* została przedstawiona w postaci schematu, który w opinii recenzenta **zasługuje na uwagę**.

W dalszej części publikacji opisano konsekwencje mutacji somatycznych i germinalnych genu *POLD1* prowadzących nie tylko do karcinogenezy, ale i różnych zjawisk patologicznych w obrębie tkanek i narządów nie związanych z nowotworzeniem. Ponadto podkreślono, że istnieje potrzeba dalszych molekularnych badań, które wyczerpująco wyjaśniłyby rolę *POLD1* w karcinogenezie, ze szczególnym zwróceniem uwagi na wykryte mutacje w kontekście ich patogenności.

Najobszerniejszą częścią publikacji jest rozdział poświęcony różnym nowotworom człowieka (rak jelita grubego, endometrium, nerek, wątroby, sutka, płuc, tarczycy, glejak, białaczka), w których weryfikuje się mutacje genu *POLD1*, zmniejszenie/zwiększenie jego ekspresji bądź też zmniejszenie/zwiększenie ekspresji białka *POLD1*. Co ważne, podano także informacje dotyczące powiązań między ekspresją genu i/lub białka *POLD1* w poszczególnych nowotworach a danymi kliniczno-patologicznymi. Powyższe dane zostały skompilowane w obszernej, ale czytelnej tabeli. W rozdziale tym umieszczono również mikrofotografie z mikroskopu świetlnego przedstawiające immunolokalizację białka *POLD1* w zmienionych i niezmiennych



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

nowotworowo tkankach jelita grubego. Pragnę zauważyć, że materiał histologiczny pochodził z badań autorskich.

Publikacja zakończona jest rozdziałem zawierającym wnioski i propozycje przyszłych kierunków badań w zakresie omawianych zagadnień. Podkreślono, że przytoczone dane naukowe wskazują, iż ocena ekspresji POLD1 w przypadku różnych nowotworów złośliwych człowieka może być wykorzystana jako marker w prognozowaniu i dobraniu optymalnej i spersonalizowanej terapii przeciwnowotworowej. Zwrócono jednak uwagę, że wiedza dotycząca prezentowanego tematu nie zawsze jest pełna, często fragmentaryczna. Zatem – zgodnie z opinią Autora – istnieje potrzeba dalszych, wielośrodkowych badań w związku z weryfikacją przydatności POLD1 w poszczególnych typach nowotworów, bowiem większość wyników badań pochodzi z jednego ośrodka.

Druga z wymienionych publikacji poglądowych dotyczy raka jelita grubego. Dokonano w niej omówienia problemu podjęcia decyzji, który powstaje po stwierdzeniu nacieku raka w polipie w obrębie błony śluzowej jelita, wyciętym w technice kolonoskopowej (cel pracy). Ponadto, przedstawiono podstawy naukowe i ocenę kliniczną, w oparciu której należałoby podjąć racjonalną decyzję terapeutyczną (obserwacja kolonoskopowa lub odcinkowa resekcja jelita grubego). Omówione także klasyfikacje Haggitt i Kikuchi w odniesieniu do oceny nacieku nowotworowego odpowiednio w uszypułowanym polipie lub nieuszypułowanym. Zaprezentowano również rekomendacje Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego w związku z nadzorem endoskopowym po polipektomii.

Publikację wzbogacają zamieszczone mikrofotografie z mikroskopu świetlnego, które przedstawiają obrazy histologiczne uszypułowanego polipa z rozrostem nowotworowym widocznym w jego szypule (klasyfikacja Haggitt). Szczególną uwagę zwrócono na destrukcję blaszki mięśniowej błony śluzowej jelita, uwidocznionej za pomocą reakcji immunocytochemicznej na desminę, z powodu nacieku komórek nowotworowych. Stąd wskazówka Autora, że ocena histopatologiczna polipa powinna także obejmować ocenę jego szypuły. Preparaty histologiczne wykonano z materiału własnego.

W artykule zamieszczono także trzy tabele. Pierwsza z nich przedstawia kryteria kwalifikacji pacjentów (dane patomorfologiczne: liczba polipów, rozmiar polipa) do niskiej, średniej i wysokiej grupy ryzyka oraz odpowiednie rekomendacje Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego dotyczące w jakim czasie należałoby wykonać kolonoskopię w zależności od rozpoznania klinicznego. Z kolei w drugiej tabeli zamieszczono klasyfikacje Haggitt, natomiast w trzeciej zmodyfikowane klasyfikacje Kikuchi.

Na podstawie przeglądu piśmiennictwa Autor wyciągnął wnioski, zaprezentował własne przemyślenia i komentarze. Podkreślił, że dla podjęcia decyzji terapeutycznej, w przypadku pacjenta z polipem jelita grubego, **kluczowa jest prawidłowa interpretacja protokołu patomorfologicznego, która powinna być zgodna z aktualnymi zaleceniami towarzystw gastroenterologicznych.** Dalej wskazał, że leczenie miejscowe uważa się za zakończone, gdy gruczolakorak jest dobrze lub średnio zróżnicowany, bez mikroinwazji naczyń krwionośnych i limfatycznych, a margines resekcji jest większy niż 1 mm od nacieku tkanki nowotworowej. We współczesnej praktyce klinicznej – zgodnie z sugestiami Autora – zarówno diagnostyka, jak i późniejsze kontrole wymagają **współpracy lekarza endoskopisty z patologiem.** Obecność tkanki nowotworowej w polipach – komentuje Autor – **wymaga udziału radiologa i chirurga onkologa.** Doktorant wyraźnie podkreślił, że jest to przykład **postępowania multidyscyplinarnego,** które pozwala na podejmowanie racjonalnych decyzji klinicznych w oparciu o aktualne zalecenia.

3. Wniosek końcowy i ocena

Wszystkie powiązane ze sobą artykuły naukowe stanowiące rozprawę doktorską pt.: **„Białko POLD1 jako czynnik prognostyczny w raku jelita grubego i w raku nerki”** oceniam **wysoko.** Prace eksperymentalne prezentują **oryginalne rozwiązanie** w zakresie zastosowania wyników badań współautorskich we wnioskowanej dyscyplinie naukowej – nauki medyczne. Z kolei artykuły poglądowe są **ważnym uzupełnieniem** badań eksperymentalnych. Co ważne, wszystkie publikacje mają **walor poznawczy i praktyczny.** Doktorant dowiódł, że



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

potrafi zaplanować badania naukowe, zrealizować postawione cele dobierając odpowiednie narzędzia badawcze oraz ciekawie i jednocześnie krytycznie zinterpretować uzyskane wyniki w odniesieniu do wyników badań innych autorów. Wnioski zawarte w publikacjach w pełni odpowiadają na postawione cele badań. Prezentowane treści dowodzą, że lek. Przemysław Stefaniak **ma szeroką wiedzę** w zakresie molekularnych podstaw karcinogenezy, diagnostyki, terapii i prewencji w przypadku badanych chorób nowotworowych. Łatwo **kompiluje** wiedzę z biologii i genetyki molekularnej, histologii, patomorfologii z medycyną kliniczną i praktyczną, co szczególnie wzbudza **uznanie** recenzenta.

Uważam, że rozprawa doktorska składająca się z cyklu powiązanych tematycznie publikacji **zasługuje na wyróżnienie**. Bowiern opublikowane treści prezentują **wysoki poziom naukowy** i zostały **docenione** przez międzynarodowe środowisko naukowe. Czasopisma, w których się ukazały mają zasięg międzynarodowy i mają współczynnik wpływu.

Podsumowując rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. poz. 742 z późn. Zm.)

Wobec powyższego mam zaszczyt wnieść do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie wniosek o dopuszczenie lek. Przemysława Stefaniaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz wniosek o wyróżnienie niniejszej rozprawy doktorskiej.

Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr.
Małgorzata Piasecka