



**Prof. dr hab. inż. Jakub D. Rybka, MBA**  
Centrum NanoBioMedyczne  
Uniwersytet im. A. Mickiewicza w Poznaniu  
Ul. Wszechnicy Piastowskiej 3  
61-614 Poznań  
e-mail: jrybka@amu.edu.pl

Poznań, 30.01.2026

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Pauli Sawerskiej**  
**pt. „Wartość diagnostyczna krążących komórek nowotworowych**  
**w czerniaku (CMC)”**

wykonanej pod kierunkiem **dr hab. n. med. Joanny Budnej-Tukan**  
w Instytucie Biostrukturalnych Podstaw Nauk Medycznych  
Zakładu Histologii i Embriologii  
Kolegium Nauk o Zdrowiu

**Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu**

**1. Ocena formalna rozprawy**

Pod względem formalnym, rozprawa stanowi opracowanie liczące 122 strony. Napisana jest w języku polskim i zawiera elementy, które powinny znaleźć się w rozprawie doktorskiej, tj. Listę słów kluczowych, Spis treści, Źródła Finansowania, Listę skrótów, Wstęp, Wykaz Publikacji stanowiących podstawę postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora, Aktywność Naukową, Przedmiot Badań, Wstęp, Komentarz do Publikacji, Streszczenie, Summary (w języku angielskim) oraz Załączniki.

Z Listy Osiągnięć, można się dowiedzieć, że doktorantka jest współautorką aż 8 publikacji, jednak na podstawie bazy Scopus, pani Paula Sawerska (Kamińska) jest współautorką 3 + 1 publikacji, jej index Hirscha to 3 a ilość cytowani to 52.

Doktorantka uczestniczyła w projektach ERA-NET TRANSCAN 2 (Narodowe Centrum Badań i Rozwoju) o akronimie „PROLIPSY”, dotyczącego wczesnej diagnostyki raka stercza z zastosowaniem płynnej biopsji oraz grantu Miniatura-4 o numerze 2020/04/X/NZ5/01314 (Narodowe Centrum Nauki), badającego użyteczność płynnej biopsji w czerniaku. Ponadto, zdobyła finansowanie w ramach Dużego Grantu Badawczego (502-14-25100100-45013) Szkoły Doktorskiej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

**Biorąc pod uwagę stopień kariery, dorobek oceniam jako dobry.**

**Na tym etapie chciałbym poprosić o szczegółowe wyjaśnienie doboru wydawcy publikacji.**

## 2. Ocena celu rozprawy i trafności tematu

Cel pracy doktorskiej został sformułowany w sposób jasny, logiczny i dobrze osadzony w aktualnych potrzebach klinicznych oraz badawczych onkologii, w szczególności w obszarze czerniaka. Autorka trafnie wskazuje na rosnące zainteresowanie nieinwazyjną detekcją krążących komórek nowotworowych (CTCs) jako narzędzia o potencjalnym znaczeniu diagnostycznym i predykcyjnym w medycynie spersonalizowanej. Podkreślenie luki poznawczej dotyczącej przydatności predykcyjnej CMCs w czerniaku stanowi istotne i uzasadnione wprowadzenie do podjętej problematyki badawczej.

Nadrzędny cel pracy, polegający na określeniu wartości diagnostycznej i predykcyjnej krążących komórek czerniaka (CMCs) w odniesieniu do znanych markerów komórkowych i parametrów klinicznych pacjentów, jest ambitny, a jednocześnie precyzyjnie zdefiniowany. Cel ten ma wyraźny charakter translacyjny i potencjalnie istotne znaczenie kliniczne.

Cele szczegółowe zostały przedstawione w sposób uporządkowany i kompleksowy, obejmując zarówno nowoczesne techniki molekularne i komórkowe (CellSearch®, cytometria przepływowa), jak i klasyczne metody diagnostyczne (ocena histopatologiczna, barwienia immunohistochemiczne). Na szczególną uwagę zasługuje wielowymiarowe podejście badawcze, polegające na korelacji liczby CMCs z markerami tkankowymi, markerami surowiczymi (S100B, TIMP-1), parametrami immunologicznymi oraz danymi klinicznymi pacjentów, co zwiększa wartość poznawczą i interpretacyjną uzyskanych wyników.

Niewielką uwagę redakcyjną można skierować ku doprecyzowaniu, czy badanie ma charakter wyłącznie obserwacyjny, czy też zakłada możliwość praktycznego wykorzystania CMCs jako potencjalnego narzędzia prognostycznego w przyszłych algorytmach klinicznych. Nie umniejsza to jednak spójności i poprawności sformułowanego celu.

Podsumowując, cel pracy doktorskiej jest dobrze uzasadniony, spójny metodologicznie oraz adekwatny do stopnia naukowego doktora nauk. Praca ma potencjał wniesienia istotnego wkładu w rozwój badań nad biomarkerami czerniaka oraz zastosowaniem krążących komórek nowotworowych w praktyce klinicznej.

## 3. Ocena merytoryczna rozprawy

### Wprowadzenie do tematyki

Wstęp to niecała strona maszynopisu ale pierwsza praca przeglądowa: *"Liquid Biopsy in Melanoma: Significance in Diagnostics, Prediction and Treatment Monitoring"*. Int. J. Mol. Sci. 2021 stanowi bardzo dobre uzupełnienie wstępu teoretycznego. Praca poddana została już procesowi recenzji. Ta praca przeglądowa koncentruje się na znaczeniu biopsji płynnej w





diagnostyce, prognozowaniu oraz monitorowaniu leczenia czerniaka. Autorzy omawiają aktualny stan wiedzy dotyczący krążących komórek czerniaka (CMCs) oraz innych biomarkerów biopsji płynnej, takich jak krążące nowotworowe DNA (ctDNA), mRNA i egzosomy, podkreślając ich potencjał kliniczny w kontekście medycyny precyzyjnej.

W artykule przedstawiono biologiczne podstawy powstawania analizowanych biomarkerów, a także dostępne metody ich detekcji i izolacji. Szczególną uwagę poświęcono roli biopsji płynnej w stratyfikacji pacjentów oraz monitorowaniu odpowiedzi na leczenie, zwłaszcza immunoterapię. Autorzy wskazują również na ograniczenia obecnych metod oraz potrzebę dalszych badań nad optymalnym doбором markerów i technologii. Praca stanowi aktualne i wartościowe podsumowanie wiedzy, podkreślające potencjał biopsji płynnej jako narzędzia wspierającego diagnostykę i leczenie czerniaka.

### Część Eksperymentalna

Część praktyczna stanowią dwie pracy oryginalne.

Pierwsza publikacja to *“Circulating Melanoma Cell Numbers Correlate with TIGIT-Positive Cytotoxic T Cell Counts in Advanced-Stage Melanoma Patients”*. Cells 2023, 9, 856. Praca dotyczy oceny potencjału krążących komórek czerniaka (CMCs) oraz wybranych parametrów immunologicznych jako narzędzi diagnostycznych i prognostycznych w czerniaku. Autorzy analizują liczbę CMCs we krwi pacjentów z czerniakiem w porównaniu do osób zdrowych oraz charakterystykę populacji cytotoksycznych limfocytów T CD8+ jako odzwierciedlenie odpowiedzi immunologicznej gospodarza.

Wyniki badań wskazują na istotnie wyższą liczbę CMCs u pacjentów z czerniakiem w porównaniu do grupy kontrolnej, jednak bez jednoznacznej korelacji z klasycznymi parametrami klinicznymi. Jednocześnie wykazano istotne różnice w profilach immunologicznych limfocytów T CD8+, szczególnie w ekspresji markerów TIGIT i TIM-3, oraz ich korelację z liczbą CMCs. Autorzy podkreślają, że łączne uwzględnienie liczby CMCs i stanu immunologicznego pacjenta może stanowić obiecujące podejście w diagnostyce, prognozowaniu oraz monitorowaniu leczenia czerniaka.

Druga praca to: *“Pair-matched analysis of Circulating Melanoma Cells (CMCs) Before and After Immunotherapy in Relation to Other Melanoma-Specific Biomarkers”*. J. Cancer 2025, 16, 2421-2433. Praca dotyczy kompleksowej oceny potencjału biomarkerów biopsji płynnej i markerów tkankowych w diagnostyce, prognozowaniu oraz monitorowaniu leczenia czerniaka. Autorzy koncentrują się na analizie krążących komórek czerniaka (CMCs) jako obiecującego elementu panelu markerów, zestawiając ich liczbę, zarówno przed, jak i po

R



leczeniu z innymi powszechnie stosowanymi wskaźnikami biologicznymi i parametrami klinicznymi pacjentów.

W badaniu porównano liczbę CMCs u pacjentów z czerniakiem i osób zdrowych, a także oceniono ekspresję markerów PMEL i Melan-A oraz stężenia białek S100B i TIMP-1 w surowicy. Wyniki potwierdzają istotnie wyższą liczbę CMCs w grupie pacjentów, jednak bez różnic pomiędzy oznaczeniami przed- i po leczeniu. Wykazano natomiast zależności pomiędzy wybranymi parametrami klinicznymi i laboratoryjnymi, w tym ujemną korelację LDH z przeżyciem wolnym od progresji oraz stężenia S100B z liczbą limfocytów. Autorzy podkreślają, że największy potencjał kliniczny mają zestawy biomarkerów, a nie pojedyncze wskaźniki, co wskazuje na konieczność dalszych badań w większych kohortach pacjentów.

Wnioski końcowe są spójne z przedstawionymi wynikami i trafnie wskazują na nadal niezaspokojoną potrzebę opracowania czułych i swoistych biomarkerów w diagnostyce oraz prognozowaniu czerniaka. Autorka słusznie podkreśla istnienie zależności pomiędzy analizowanymi biomarkerami a stanem klinicznym pacjentów, jednocześnie zwracając uwagę na ograniczoną powtarzalność wyników i konieczność dalszych badań na większych, jednorodnych grupach chorych. Na uwagę zasługuje akcentowanie potencjału krążących komórek czerniaka oraz podejścia opartego na kombinacji biomarkerów, jako najbardziej obiecującego kierunku dalszego rozwoju diagnostyki i prognostyki czerniaka.

Z obowiązku recenzenta mam parę pytań:

**Jakie są główne ograniczenia zastosowanej technologii detekcji krążących komórek czerniaka (CellSearch®) w kontekście heterogenności fenotypowej CMCs i jak mogą one wpływać na interpretację uzyskanych wyników?**

**W jaki sposób Autorka interpretuje brak istotnych różnic w liczbie CMCs pomiędzy oznaczeniami przed i po leczeniu oraz brak korelacji CMCs z niektórymi parametrami klinicznymi, mimo ich udokumentowanej wartości prognostycznej w innych nowotworach?**

**Jakie znaczenie biologiczne i kliniczne może mieć obserwowana korelacja pomiędzy liczbą CMCs a wybranymi populacjami limfocytów T CD8+ (np. z ekspresją TIGIT i TIM-3) w kontekście odpowiedzi immunologicznej oraz immunoterapii czerniaka?**

**Które z analizowanych biomarkerów lub ich kombinacje Autorka uznaje za najbardziej obiecujące w praktyce klinicznej i jakie dalsze badania byłyby niezbędne, aby możliwe było ich wdrożenie do rutynowej diagnostyki i monitorowania pacjentów z czerniakiem?**





#### 4. Uwagi końcowe

Rozprawa doktorska Pani mgr Pauli Sawerskiej pt.: „**Wartość diagnostyczna krążących komórek nowotworowych w czerniaku (CMC)**” ma wysoki poziom naukowy. Doktorantka wykazała się dużą inwencją naukową przy planowaniu i realizacji prac badawczych.

Podsumowując, stwierdzam, że praca spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim, w szczególności odpowiada warunkom określonym w art. 187 Ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2024 r., poz. 1571 ze zm.), w związku z czym wnoszę o przyjęcie rozprawy i **dopuszczenie pani Pauli Sawerskiej do publicznej obrony.**

  
prof. dr hab. inż. Jakub D. Rybka, MBA