

Szczecin, 28.10.2022 r.

Ocena rozprawy doktorskiej mgr Anny Erol „Transcriptomic analysis of High- Grade Serous Ovarian Cancer uncovers molecular markers with potential use in therapy or diagnosis”.

Od wielu lat nowotwory złośliwe jajnika w tym rak jajnika jest przedmiotem intensywnych badań naukowych i klinicznych. Poznane zostało wiele ważnych patogenetycznie elementów rozwoju i progresji nowotworów. Naukowcy wciąż pracują nad nowymi sposobami leczenia. Nadal jednak fascynujący jest fenomen tego nowotworu w zakresie skąpo objawowego początku rozwoju choroby oraz niespecyficznego symptomatologii co powoduje późne rozpoznania, dlatego też rak jajnika nazywany jest przez niektórych naukowców cichym zabójcą. Ze względu na istotny brak poprawy wyników leczenia poszukuje się wciąż nowych aspektów medycznych, aby dokonać najlepszego wyboru sposobu leczenia i zastosować terapię spersonalizowaną uwzględniającą indywidualne cechy pacjenta oraz właściwości biologiczne guza. Być może kluczem do wyjaśnienia tych nieodgadnionych jeszcze do końca zjawisk jest bardziej dokładne poznanie mechanizmów molekularnych regulujących cykl komórkowy oraz metabolizm komórek prawidłowej oraz patologicznej tkanki jajnika.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska mgr Anny Erol „Poszukiwanie molekularnych markerów terapeutyczno-diagnostycznych opartych o transkryptomyczne analizy niskozróżnicowanego surowiczego raka nowotworu jajnika” wpisuje się w te nowoczesne trendy badawczej tematyki poprawiającej zrozumienie molekularnej dysregulacji tych nowotworów. Ponadto wyniki badań doktorantki wnoszą istotne obserwacje, które wydają się mieć przełożenie kliniczne. Wybór tematu badawczego oraz sposób jego realizacji jest bardzo ciekawy i świadczy o głębokim zrozumieniu tego problemu. Na uwagę zasługuje fakt, iż środki pozyskane na przeprowadzenie badań do tej rozprawy doktorskiej pochodzą z grantu Europejskiego Horyzont No 754432.

Praca ma prawidłowy układ wzorowany na dobrych standardach obowiązujących przez wiele lat dla dysertacji i składa się z wstępu, głównych założeń, celu pracy, materiału badawczego, metodologii, wyników, dyskusji i wniosków. Ponadto do rozprawy doktorskiej dołączone

zostały streszczenia w języku angielskim i polskim, spis treści, podziękowania, omówienie skąd zostały pozyskane środki na badania molekularne, wyjaśnienie skrótów, spis tabel i rycin, piśmiennictwo, podsumowanie, dodatkowe materiały oraz sprecyzowanie dalszych planów naukowych. Taka zwięzła, rzeczowa prezentacja dysertacji nie obejmująca jednocześnie wszystkie aspekty rozprawy doktorskiej w mojej ocenie zasługuje na wyróżnienie.

Doktorantka przedstawiła jeden cel główny oraz 4 cele pomocnicze (szczegółowe), które są sformułowane jasno i precyzyjnie.

Całe badanie zostało szczegółowo zaprojektowane przez Panią mgr. Anne Erol. Grupa badana jest tak samo liczna jak grupa kontrolna co stwarza możliwości dokładnej interpretacji statystycznej wyników. W sekcji materiał i metody będącej trzecim rozdziałem dysertacji przedstawiła doktorantka szczegółową charakterystykę pacjentek. Pacjentki z grupy badanej, w 90% przypadków miały wysoki stopień zaawansowania nowotworu, co jest odzwierciedleniem późnego wykrywania raka jajnika. Metodyka pracy jest opisana bardzo szczegółowo. Oceniane sekwencjonowanie poszczególnych RNA: mRNA, niekodujące długie RNA i mikroRNA pod względem jakości odbywały się zgodnie z wytycznymi producenta dla poszczególnych kitów. Również szczegółowo jest przedstawiona ścieżka wyodrębnienia czynników transkrypcyjnych z listy wysoko cytowanych publikacji. Do podstawowych obliczeń statystycznych (po zidentyfikowaniu genów) służących wyodrębnienia grup leków celowanych dla HGSOC został użyty nieparametryczny test Kolmogorov-Smirnova.

W rozdziale Wyniki autorka opisała szczegółowo obserwacje swoich badań. Omówienie wyników zredagowane jest starannie i napisane poprawnym językiem. Bardzo pozytywnie oceniam merytoryczną wartość przeprowadzonych badań. Tabele są zwięzłe i przejrzyste a ryciny wyraziste i dobrze przemyślane. Opisy dotyczące rycin są szczegółowe i ułatwiają czytelnikowi dokładne przeanalizowanie i zrozumienie rycin.

Na podkreślenie zasługuje bardzo dobrze prezentująca się chronologia wyników, która ułatwia ich interpretację czytelnikowi. Podsumowującym i bardzo klarownym wykresem jest rycina 7, która ukazuje mapę wszystkich zidentyfikowanych potencjalnych leków (w szczególności inhibitorów), w zależności od blokowanych szlaków. Wyodrębniono dwa

kluczowe związki, które w rycinie zaznaczono na czerwono, będące inhibitorami szlaku kinazy 3 fosfoinozytywowej (PI3K).

Rozdział Dyskusja stanowi przegląd literatury poświęconej analizowanej tematyce. W tej części doktorantka porównała uzyskane przez siebie wyniki z dostępnymi w aktualnym piśmiennictwie, wykazując jego bardzo dobra znajomość. Opinie doktorantki formułowane są ostrożnie, co świadczy o pragmatycznym i rzetelnym podejściu do badań naukowych. Autorka przedstawia swoje wyniki w różnych aspektach starając się jak najlepiej porównać prowadzone przez siebie badania z danymi z literatury. Wywód naukowy tworzy logiczna i spójną całość. Autorka wykorzystała 153 pozycje piśmiennictwa. Należy podkreślić fakt, iż dobór literatury dotyczy najnowszych doniesień anglojęzycznych z ostatniej dekady. Dyskutowane wyniki innych autorów interpretowane są prawidłowo i logicznie porównywane z rezultatami badań doktorantki.

Wnioski jako podsumowanie pracy odpowiadają założonym celom i i są sformułowane precyzyjnie. Doktorantka postawiła cel główny oraz 4 cele szczegółowe na które odpowiedziała wyczerpująco redagując wnioski.

Podsumowując pragnę podkreślić, iż praca jest oryginalnym osiągnięciem Doktorantki i powinna inspirować do dalszych badań. Recenzowana dysertacja posiada istotny aspekt poznawczy i kliniczny, co skłania mnie do wnioskowania o jej wyróżnienie.

Autorka wykazała umiejętność zaprojektowania i przeprowadzenia badań naukowych. Recenzowana rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j.Dz.U. z 2022 r. poz. 574)

Uprzejmie wnoszę do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie mgr Anny Erol do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Aneta Cymbaluk-Płoska

1785301
dr hab. n. med.
Aneta Cymbaluk-Płoska
specjalista ginekolog-położnik
specjalista ginekolog-onkolog