

Warszawa, 25.09.2025r.

Recenzja Rozprawy Doktorskiej

Dr Patrycji Aleksandry Bukłaho

pt: „Identyfikacja interakcji istotnych molekularnie wariantów sekwencyjnych o charakterze somatycznym i germinalnym u pacjentek z niedziedzicznym i dziedzicznym rakiem jajnika przy wykorzystaniu multigenowych testów panelowych oraz sekwencjonowania całoeksomowego w technologii NGS”

Promotor: prof. dr hab. Jacek Nikliński

Promotor pomocniczy: dr n. med. Joanna Kiśluk

Dziedzina: nauki medyczne i nauki o zdrowiu

Dyscyplina: nauki medyczne

Rak jajnika, pod względem częstości występowania oraz stanowiąc jedną z najważniejszych przyczyn zgonów u kobiet, jest niezwykle istotnym zadaniem badawczym dotyczącym zdrowia kobiet. Biorąc pod uwagę liczbę nowych zachorowań w ciągu roku oraz stale rosnącą roczną liczbę zgonów, wiemy, że rak jajnika uważany jest za najbardziej śmiertelny nowotwór ginekologiczny. W związku z tym podjęty przez Doktorantkę temat jest bardzo aktualny jak i istotny klinicznie.

Tematyka rozprawy wpisuje się w aktualne potrzeby i trendy w onkologii. Poszukiwanie zmian na poziomie molekularnym niewątpliwie stanowi próbę rozwiązania klinicznie istotnego zagadnienia jakim jest nowoczesna diagnostyka raka jajnika. W dobie medycyny spersonalizowanej kluczowe jest indywidualne podejście do każdego przypadku, pomimo takiej samej diagnozy klinicznej i jednakowego rozpoznania histologicznego.

Mając na względzie rozwój narzędzi współczesnej medycyny, pomimo takiej samej diagnozy klinicznej, ważne jest indywidualne podejście do każdego przypadku. Takie możliwości daje badaczom zastosowanie technologii sekwencjonowania następnej generacji pozwalającej na opracowanie danego pacjenta na poziomie molekularnym.

Mając powyższe na uwadze Doktorantka wyznaczyła dwa główne cele pracy:

1. Identyfikacja wariantów sekwencyjnych zarówno o charakterze somatycznym, jak i germinalnym, które mogą odpowiadać za dziedziczną predyspozycję do wystąpienia raka jajnika.
2. Próba powiązania na poziomie molekularnym raka jajnika z najczęstszymi chorobami współistniejącymi poprzez wykrycie wariantów germinalnych.

Założone w pracy doktorskiej cele, zostały osiągnięte w ramach przeprowadzonych działań badawczych, których wyniki wraz z opisem materiału oraz metodami badawczymi zostały opisane w dwóch publikacjach naukowych, które składają się na niniejszą rozprawę doktorską, tj.

1. Praca przeglądowa (publikacja nr 1): pt. „*Diagnosis and treatment of ovarian cancer in the era of precision medicine – opportunities and challenges*”, autorstwa: Bukłaho Patrycja Aleksandra, Kiśluk Joanna, Nikliński Jacek. *Frontiers in Oncology*, 2023 Sep 6;13:1227657. Doi: 10.3389/fronc.2023.1227657. PMID: 37746296; PMCID: PMC10516548. Data publikacji: 06.09. 2023
2. Praca oryginalna (publikacja nr 2): pt. „*Integration of clinical data with results from next-generation sequencing technology used to detect somatic and germline variants in patients with high – grade serous ovarian cancer*”, autorstwa: Bukłaho Patrycja Aleksandra, Kiśluk Joanna, Bauer Witold, Nikliński Jacek. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 2025; 39(2): 3292. Doi: 10.54517/jbrha3292. Data publikacji online: 14.04.2025

Prace zostały opublikowane w renomowanych, recenzowanych czasopismach naukowych o wysokim wpływie. Całkowity Impact Factor dla cyklu publikacyjnego wynosi 4.300, a łączna punktacja MNiSW – 170.

Dr Patrycja Aleksandra Bukłaho jest pierwszym autorem w każdej z prac. Zgodnie z podpisanymi oświadczeniami doktorantki oraz pozostałych współautorów, wkład pracy ubiegającej się o stopień doktora w pierwszej publikacji polegał na opracowaniu koncepcji pracy, poszukiwaniu i analizie piśmiennictwa oraz pisaniu manuskryptu natomiast w drugiej publikacji szerzej: na opracowaniu koncepcji każdej pracy i metodologii, przeprowadzeniu badań, weryfikacji wyników, poszukiwaniu i analizie piśmiennictwa oraz napisaniu manuskryptu.

Rozprawa doktorska liczy 62 strony i została przygotowana w klasycznym formacie rozpraw doktorskich opartych na cyklu publikacyjnym. Zawiera spis publikacji stanowiących podstawę rozprawy, zestawienie wszystkich publikacji Doktorantki, streszczenia w języku angielskim oraz w języku polskim. Praca obejmuje również wstęp, cele pracy, materiał i metody, omówienie wyników przedstawionych w publikacjach, wnioski oraz piśmiennictwo.

Integracja wyników analiz NGS z dostępnymi danymi klinicznymi pacjentki ukazuje indywidualny charakter każdego przypadku z tym samym rozpoznaniem. Ponadto holistyczne podejście do każdego przypadku, czyli uwzględnienie obciążenia genetycznego chorobami współwystępującymi z rakiem jajnika oraz wykrycie dotychczas nie opisywanych w literaturze wariantów sekwencyjnych zarówno o charakterze somatycznym, jak i germinalnym a których obecność może świadczyć o dziedzicznej predyspozycji do rozwoju raka dostarcza szczególnie cennych informacji. Wiedza ta niewątpliwie poszerzy laboratoryjne aspekty diagnozowania raka jajnika i może znacząco wpłynąć na opracowywanie strategii profilaktycznych wpisujących się w koncepcję medycyny spersonalizowanej. Podkreślono również rolę wywiadu medycznego, kompletności danych i wywiadu na występowanie chorób nowotworowych w rodzinie pacjentki a także rolę multidyscyplinarnego zespołu specjalistów w procesie diagnostyczno-terapeutycznym. Uzyskane wyniki mają potencjał wdrożeniowy i stanowią punkt wyjścia do dalszych badań.

Mocne strony rozprawy to m.in.:

1. Wybór tematu o wysokiej istotności klinicznej i globalnym znaczeniu;
2. Solidna metodologia i innowacyjne wykorzystanie wystandaryzowanego materiału biologicznego zgromadzonego w Biobanku Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku;
3. Przemyślana interpretacja wyników i opracowanie wartościowych wniosków;

4. Skuteczna integracja wyników z aktualną literaturą i wytycznymi klinicznymi;

Należy wspomnieć o jednośrodkowym/pilotażowym charakterze wykonanych analiz. Niewielka liczebność grupy badanej na poziomie 20 pacjentek, których materiał biologiczny został pozyskany w jednym ośrodku nie pozwala na wyciągnięcie wniosków adekwatnych do całej populacji polskiej. Niewątpliwie wskazanie istotnych wariantów sekwencyjnych mogących być skutecznymi biomarkerami ryzyka rozwoju raka jajnika w naszym kraju wymaga dalszych badań na zdecydowanie większej i różnorodnej grupie. Również ciekawy aspekt powiązania na poziomie molekularnym patogenezy rozwoju raka jajnika z chorobami współistniejącymi wymaga kontynuacji badań, aby mógł być rozważany jako uzupełnienie strategii diagnostycznych. Powyższego stwierdzenia nie należy traktować jako zarzut do pracy (praca jest bardzo wartościowa z punktu widzenia metodologii, koncepcji i jakości wykonania wraz z interpretacją wyników badań wielkoskalowych), ale raczej jako sugestię dla kontynuowania tych badań szczególnie w aspekcie zorganizowania badań wieloośrodkowych.

Podsumowując, Doktorantka wykazała się bardzo dobrą znajomością tematu, umiejętnością interpretacji złożonych wyników i formułowania klinicznie istotnych wniosków. Oceniana rozprawa jest spójna, jasno skonstruowana i napisana przystępnym stylem akademickim. Dr Patrycja Aleksandra Bukłaho konsekwentnie stosuje właściwą terminologię medyczną i spełnia wszystkie wymagania formalne stawiane rozprawom doktorskim. Jej znaczący udział w planowaniu, realizacji i publikacji wszystkich badań potwierdza główne autorstwo i jej wiodącą rolę.

Rozprawa doktorska pt.: *„Identyfikacja interakcji istotnych molekularnie wariantów sekwencyjnych o charakterze somatycznym i germinalnym u pacjentek z niedziedzicznym i dziedzicznym rakiem jajnika przy wykorzystaniu multigenowych testów panelowych oraz sekwencjonowania całoeksomowego w technologii NGS”* spełnia wszystkie wymogi formalne i merytoryczne określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2024r. poz. 1571)*. Praca ta stanowi oryginalne i znaczące osiągnięcie naukowe, które wnosi istotny wkład w rozwój wiedzy klinicznej w dziedzinie onkologii.

W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Wysokiemu Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie Pani Patrycji Aleksandry Bukłaho do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Piotr Laudański

Prof. dr hab. n. med. Piotr Laudański

Specjalista w dziedzinie położnictwa i ginekologii

Specjalista perinatologii

Specjalista endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości

1. I Katedra i Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa
2. Instytut Badań Nad Zdrowiem Kobiety, Uniwersytet Kaliski im. Prezydenta Stanisława Wojciechowskiego, Kalisz
3. Oviklinika - Ośrodek Leczenia Niepłodności, Warszawa