

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ LEK. ANNY NOWAK-GLÜCK
pt. „Identyfikacja panelu miRNA w endometriozie i raku jajnika celem poznania etiopatogenezy raków jajnika związanych z endometriozą (EAOC)”

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Anny Nowak-Glück, zatrudnionej w Klinice Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, stanowi niezwykle interesujące opracowanie nowatorskiej tematyki, jaką jest ocena zastosowania mikroRNA (miRNA) jako biomarkera w diagnostyce endometriozy i raka jajnika. Warto podkreślić, że projekt badania sfinansowano w ramach grantu naukowego młodego naukowca (*Roche*) dla Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (numer 570/1-004-01-570-01-082), promotorem pracy był Pan Profesor Jacek Wilczyński, zaś promotorem pomocniczym – dr n. med. Maria Szubert, specjaliści których wieloletnie doświadczenie kliniczne jak i naukowe skupiają się właśnie na problematyce raka jajnika i endometriozy.

Rozprawa doktorska lek. Anny Nowak-Glück liczy wraz piśmiennictwem i załącznikami 133 strony, zawiera 10 tabel i 42 ryciny. Składa się z takich rozdziałów, jak Wstęp, Cel i założenia pracy, Materiał i metody, Wyniki badań, Dyskusja, Podsumowanie, Wnioski, Streszczenie w języku polskim i angielskim oraz Bibliografia.

Zanim przejdę do merytorycznej analizy recenzowanej pracy, pozwolę sobie zwrócić uwagę na fakt, iż w tytułach publikacji – a dysertacja w żadnym razie nie stanowi tu wyjątku – należy unikać stosowania skrótów. Proponuję zatem, aby w ostatecznej redakcji niniejszej rozprawy usunąć skrót „EAOC” jako że pochodzi on z języka angielskiego a nie z języka polskiego. W pracy Doktorantce nie udało się również uniknąć błędów ortograficznych i literówek, które jako pierwsze pojawiały się już w części „Spis treści” i „Wykazie stosowanych skrótów”. W „Wykazie stosowanych skrótów” warto byłoby zastosować porządek alfabetyczny, ułatwiłoby to czytelnikowi znalezienie właściwego skrótu. W tekście zwraca ponadto uwagę brak spójności co do stosowanych czasów przeszłego lub teraźniejszego, odnoszących się do czynności wykonanych w podobnym momencie. Brakuje również jednolitości w używaniu skrótów np. miRNA / mikroRNA (str. 32, 35, 45, 93).

Rozdział pt. „Wstęp” zawiera szerokie informacje dotyczące szlaków powstawania miRNA wraz z uwzględnieniem strategii terapeutycznych wykorzystujących miRNA, obszerny opis etiopatogenezy endometriozy i jej rodzajów, szczegółowe omówienie charakterystyki raków jajnika również tych związanych

endometriozą oraz ekspresji miRNA w endometriozie. Autorka słusznie stwierdza, że odpowiednio dobrany panel miRNA może mieć wysoki potencjał diagnostyczny. Zidentyfikowanie zatem biomarkera bądź panelu markerów zdolnych do zróżnicowania z wysoką czułością i swoistością pacjentek z endometriozą poza możliwością postawienia wczesnej diagnozy, może nieść takie korzyści jak poprawa jakości życia kobiet, zmniejszenie kosztów związanych z ewentualną potrzebą przeprowadzania interwencji chirurgicznych i ich ewentualnych powikłań, a także być może ograniczyć w przyszłości częstość występowania raków jajnika związanych z endometriozą. „Wstęp”, jakkolwiek ciekawy i napisany w interesujący sposób, pozostaje jednak w opinii recenzenta zbyt długi i szczegółowy – obejmuje 25 stron, podczas gdy rozdział „Materiał i metody” stanowi 11, a „Dyskusja” 15 stron. Aktualne trendy opracowań badawczych opierają się na dość syntetycznym przygotowaniu części wstępu oraz dyskusji, a bardziej szczegółowym opracowaniu rozdziału „Materiały i Metody”.

Cele i założenia pracy zawarte w kolejnym rozdziale zostały jasno i precyzyjnie sformułowane. Autorka wyznaczyła główny oraz trzy drugorzędne cele badania, co już na tym etapie świadczy o opanowaniu przez Doktorantkę umiejętności właściwego planowania badania i znajduje duże uznanie w oczach recenzenta. W części tej zwraca jednak uwagę fragment poświęcony możliwym dalszym perspektywom badawczym i innowacyjnemu charakterowi pracy – nie były to cele podjętego badania, stąd tekst ten powinien znaleźć się w dyskusji bądź w podsumowaniu pracy.

W rozdziale „Materiał i metody” lek. Anny Nowak-Glück scharakteryzowała poddany analizie retrospektywnej materiał histopatologiczny pochodzący od 179 pacjentek, operowanych w Klinice Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 2010-2018. Analizowany materiał podzielono na trzy grupy: kontrolną (zdrowa tkanka jajnikowa), badawczą (endometrioza jajnikowa, powłok, głęboko naciekająca, rak endometrialny bądź jasnokomórkowy jajnika) i porównawczą (niskoźródnicowany rak surowiczy jajnika). W tekście kilkakrotnie (str. 38, 39, 42, 59, 93) użyto skrótu HG (ang. *high-grade*) jednak zabrakło go w „Wykazie stosowanych skrótów”. Rozszerzenie skrótu można było zawrzeć w legendzie do tabeli 2 (str. 39), której jednak nie zamieszczono. W ostatecznej formie dysertacji proponowałabym jednak w opisie grup badanych zastosowanie pełnego rozszerzenia nazw chorób. Kryteria włączenia i wyłączenia z badania zostały precyzyjnie wyznaczone. Przeprowadzone badanie zostało starannie zaprojektowane i miało

charakter dwuetapowy. W pierwszym etapie na populacji spulowanej oznaczono ekspresję panelu 754 miRNA, z czego wyselekcjonowano 7 typów o potencjalnie największych różnicach ekspresji między grupą kontrolą i porównawczą.

Wartość dodaną stanowią kolorowe ryciny przykładowych krzywych amplifikacji czy heat mapy dla pierwszego etapu badania. Rycina 5 pozostaje jednak nieczytelna w szczególności zastosowany opis 4 badanych kohort, który nie znalazł odpowiednika w rycinie, gdzie zastosowano skróty w nazwach badanych grup nieodzwierciedlające analizowanej populacji. Czytelnik sam dopiero po głębszej analizie uzyskanych wyników może określić, co oznaczają skróty 1A; 2A; 3A; 4A użyte na dole w trzeciej, ostatniej kolumnie. Ponownie na stronie 42 zastosowano skrót CT, którego rozszerzenia nie zamieszczono „Wykazie stosowanych skrótów”.

W przedstawionej do recenzji dysertacji szczegółowo opisano zarówno metodologię związaną z przygotowaniem materiału badawczego jak i poprawność przeprowadzonej analizy statystycznej, co zdecydowanie podnosi wartość badawczą.

Rozdział „Wyniki” został skonstruowany w sposób przejrzysty i zrozumiały, w oparciu o spójny tekst, liczący jednak 45 stron wraz z opracowaniami tabelarycznymi i graficznymi (łącznie 8 tabel i aż 36 rycin), w których Doktorantka odnosi się kolejno do poszczególnych analizowanych miRNA. Zwraca uwagę fragment dysertacji, zawierający charakterystykę badanej populacji, który stanowi blisko 25% części „Wyniki” czyli 10 stron, a zawarte w nich dane mogłyby z powodzeniem zostać zilustrowane i ograniczone do jednej tabeli podobnie skonstruowanej jak tabela 9 na str. 59. Kolejny fragment wyników stanowi analiza poszczególnych typów miRNA oraz ich ekspresji w poszczególnych podgrupach. Najbardziej istotnym wynikiem niniejszej pracy jest wytypowanie panelu 7 miRNA, który potencjalnie w przyszłości można stosować w rozróżnianiu poszczególnych postaci endometriozy. Zbadany przez Doktorantkę panel miRNA wykazuje inne poziomy ekspresji w zdrowym jajniku i istotnie różni się od uzyskanych wyników w guzach łagodnych (torbiele endometrialne, endometrioza powłok) oraz nowotworach złośliwych jajnika. Ponadto oceniany panel miRNA nie zależy od innych czynników klinicznych jak charakterystyka chorych, stężenia CA-125 czy stopnia zaawansowana procesu nowotworowego wg klasyfikacji FIGO. W tym miejscu pragnę podkreślić, że część uzyskanych wyników została już opublikowana na łamach prestiżowego czasopisma - *International Journal of Molecular Sciences* w kwietniu 2022 roku. Doktorantka jest współautorem tej publikacji.

Przeprowadzona analiza pozwoliła Doktorantce na wysnucie 7 wniosków końcowych, które stanowią odzwierciedlenie powyższych wyników, chociaż w pewnej części stanowią ich zbędne powtórzenie. Sugerowałabym, aby w ostatecznej redakcji pracy skonstruowane wnioski były odpowiedzią na postawione jasno cele pracy.

W rozprawie zacytowano 191 pozycji piśmiennictwa, odnoszących się do kolejno omawianych zagadnień. Warto przy tym podkreślić dwa elementy – pierwszym z nich jest uwzględnienie najnowszych doniesień, pochodzących nawet z roku 2022, co świadczy o tym, że Autorka na bieżąco śledzi literaturę tematu, choć zabrakło w nich pojedynczych publikacji z pierwszej połowy 2022 roku, podejmujących również zagadnienia z badanego tematu. Warte zaznaczenia jest fakt, że Kandydatce udało się zacytować publikacje, pochodzące z piśmiennictwa polskiego.

Reasumując, rozprawa doktorska lekarz Anny Nowak-Glück stanowi wartościowe opracowanie interesującego i nowatorskiego zagadnienia, jakim jest identyfikacja panelu miRNA w endometriozie i raków jajnika. Doktorantka starannie zaplanowała i przeprowadziła badanie, którego wyniki w przyszłości mają szansę przyczynić się w istotny klinicznie sposób nie tylko do zrozumienia słabo dotychczas poznanego schorzenia jakim jest endometrioza, ale także ułatwić diagnostykę i różnicowanie występujących u kobiet schorzeń na tym podłożu. Autorka wykazała się swobodą w korzystaniu z niezbędnych metod statystycznych oraz zdolnością szczegółowej analizy uzyskanych przez siebie wyników. Poczynione z obowiązku recenzenta uwagi krytyczne w żadnym stopniu nie umniejszają walorów naukowych, poznawczych i praktycznych niniejszej rozprawy, a jedynie służą udoskonaleniu pracy przed ostatecznym ogłoszeniem jej drukiem.

Wobec powyższego stwierdzam, iż oceniana praca spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.) i wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lekarz Anny Nowak-Glück do dalszych etapów przewodu doktorskiego, a w efekcie nadanie Jej stopnia naukowego doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Biorąc pod uwagę fakt, iż rozprawa ta z całą pewnością obejmuje unikatowy materiał badawczy w skali kraju i nie tylko, co zostało potwierdzone publikacją w prestiżowym anglojęzycznym czasopiśmie oraz to, że uzyskane wyniki mają szansę wnieść istotny wkład do poprawy diagnostyki kobiet z tak powszechnie występującym schorzenia jakim jest endometrioza czy nowotwory jajnika wnoszę do Wysokiej Rady również o wyróżnienie ocenianej przeze mnie dysertacji.



dr hab. n. med. i n. o zdr. Monika Szpotańska-Sikorska

Warszawa, 17. października, 2022r.

2310417 | dr hab. n. med. i n. o zdr.
Monika Szpotańska-Sikorska
specjalista położnictwa i ginekologii
Genetyk Kliniczny
certyfikat FMF 126780

