

Prof. dr hab. med. Małgorzata Wierzbicka

Poznań, 10.IX.2020

Recenzent pracy doktorskiej

Weroniki Majer-Burman

RECENZJA

Rozprawy Doktorskiej

pt. **NOWE MOLEKULARNE NARZĘDZIE UMOŻLIWIAJĄCE MONITORING CHOROBY DLA JASNOKOMÓRKOWEGO RAKA NERKI (ccRCC)**”.

Wprowadzenie

Opracowania recenzji rozprawy doktorskiej Pani mgr Weroniki Majer-Burman, pracownika Wydziału Biologii UAM w Poznaniu, podjęłam się z prawdziwą przyjemnością. Napisanie dysertacji doktorskiej jest dużym wyzwaniem, zwłaszcza jeżeli pracownik Instytutu Biologii Molekularnej podejmuje temat doświadczalny, z zakresu nauk podstawowych, ale ściśle powiązany z problemem medycyny praktycznej.

Material źródłowy

Materiałem źródłowym do opracowania niniejszej recenzji jest opracowany maszynopis dysertacji doktorskiej pt.: „Nowe molekularne narzędzie umożliwiające monitoring choroby dla jasnokomórkowego raka nerki (ccRCC)”. Praca została napisana w języku angielskim, zgodnie z wymaganiami pracy doktorskiej, w strukturze sześciu nie- numerowanych rozdziałów liczących od 1-18 podrozdziałów, na 116 stronach; zawiera 16 tabel, 52 ryciny, 179 pozycji piśmiennictwa i 1 załącznik.

Ocena merytoryczna rozprawy

1. Wstęp, omówienie literatury, założenia i cel pracy

Przedmiot pracy ujęto we wstępie oraz w podrozdziałach poświęconych epidemiologii i charakterystyce klinicznej raka nerki, metodom leczenia, podłożu genetycznemu, klasyfikacji. Wstęp jest syntetyczny, konsekwentnie wprowadza w tematykę i poszerza zakres wiedzy niezbędny do prześledzenia dalszych etapów dysertacji. Jasno i czytelnie przedstawiono elementy składające się na zasadnicze zagadnienia dysertacji: biomarkery i płynną biopsję (LB) w raku. Strony 19-25 są poświęcone wolno-krażącemu DNA i mikroRNA.

Ta część kończy się sentencją uzasadniającą cel pracy: zaznaczono, że dotychczas brak jest biomarkerów pochodzących z płynów ustrojowych służących do monitorowania przebiegu choroby.

Główny cel pracy: jest rozwinięty w 7 punktach celów szczegółowych. Celem pracy jest zbadanie możliwości wykorzystania technik NGS do identyfikacji aberracji chromosomowych charakterystycznych dla jasnokomórkowego raka nerki.

Uwagi recenzenta do punktu 1

a. uważam, że koncepcja pracy została zaprezentowana właściwie

b. cele szczegółowe pracy są czytelne i i pokazują, jakie będą kierunki poszukiwań. Niejasno sformułowany jest pkt 6 celu: w zdaniu “different Fuhrman grades” oznaczać zapewne miał: patients/tumors in different stage of advancement acc. to Fuhrman

Mam jedną uwagę krytyczną odnoszącą się do wprowadzenia do celu pracy i jej założeń: płynna biopsja na stronie 17/19 została opisana jako potencjalne narzędzie predykcyjne, przesiewowe??? czyli szybsze czasowo niż standardowa biopsja i lepsze jakościowo niż histopatologia, ponieważ wykorzystujące potencjalnie wiedzę wielopoziomową (cfDNA, CTC, RNA, miRNA, białka) i nie obciążone błędem heterogenności guza.

Ugruntowana literaturowo wartość LB to follow-up, w diagnostyce wstępnej zawsze pozostaje narzędziem dodatkowym.

Zdecydowanie za daleko idąca jest teza, że LB może wyeliminować niedoskonałe i inwazyjne badania obrazowe. Dostarczają one klinicyście wiedzy, której nie może zastąpić żaden sampling.

2. Materiał i metody badań (omówione w rozdziale na stronach 27-38)

I, syntetyczna część to analiza materiału badawczego. II część to bardzo rozbudowana i szczegółowo przedstawiona metodyka. Metodyka obejmuje wyczerpujący opis kroków i metod od izolacji DNA, izolacji cfDNA, przygotowania bibliotek i sekwencjonowania, oraz pełną genetyczną, bioinformatyczną i statystyczną obróbkę danych.

Uwagi recenzenta do punktu 2

a. Charakterystyka kliniczna grupy badanej i kontrolnej jest skromna i oszczędnie przedstawiona. Wynika to zapewne z charakteru pracy, której punkt ciężkości i wartość stanowią badania podstawowe. Natomiast zarówno kroki badawcze jak i wszystkie procedury

związane z zastosowanymi metodami zostały opisane prawidłowo i niezwykle szczegółowo. Narzędzia zastosowane przez autora w celu określenia różnic zostały dobrane właściwie.

b. W zasadzie nie mam zastrzeżeń merytorycznych. Uwagi krytyczne dotyczą tylko sformułowań klinicznych: nie ma pojęcia „border of the tumor” a jest „tumor front” (czoło guza) a pięć materiałów od pacjenta, określanych wspólnie jako samples przewija się w pracy w różnym szyku słów.

Nie doszukałam się analizy histologicznej preparatów. Próbkę guza, frontu i marginesy powinny być szczegółowo opisane przez patologa.

3. Wyniki badań (zostały omówione na stronach 39-70)

Wyniki badań zostały przedstawione przez doktoranta w formie opisowej, tabelarycznej oraz rycin na stronach 39-70; uzupełnione załącznikiem zamieszczonym na końcu pracy. Analiza tego kluczowego dla pracy rozdziału zgodnie z celami pracy była ukierunkowana na: analizę danych pochodzących z badań genetycznych.

Uwagi recenzenta do punktu 3

a. Chciałabym bardzo pochwalić doktoranta za syntetyczne ujęcie tekstu w rozdziale, dużą estetykę tekstu i przejrzystość myśli. Prosta grafika tabel i konsekwencja w prezentowaniu wyników zachęcają do czytania i przemyślenia tego rozdziału.

b. Uwaga krytyczna odnosi się do prezentacji wyników zbiorczych. Winny one bardziej eksponować zależności istotne statystycznie, szczególnie ważne dla pracy.

4. Dyskusja (omówiona na stronach 73-86)

Doktorant przedstawia doskonale przygotowaną dyskusję, w której zawarł wiele informacji odnoszących się do możliwości poszerzenia diagnostyki kliniczno-

Bardzo mi brakowało podziału dyskusji na podrozdziały. Jedynym wyróżnionym był podpunkt: The promise of cfDNA as a biomarker. W tak wielowątkowej pracy, dotyczącej szeregu zagadnień, ta forma pozwoliłaby na bardziej czytelne i przejrzyste skonfrontowanie wyników uzyskanych przez autora z dostępną literaturą przedmiotu. Niemniej, doktorant podał szeroki przegląd piśmiennictwa, w którym wykazał się doskonałą znajomością tematu. Dysertacja jest napisana bez zastrzeżeń merytorycznych i stylistycznych. Na podkreślenie zasługuje wyrażona w dyskusji duża konsekwencja przedstawionych zagadnień.

5. Wnioski (?)

Brak

Doktorant nie sformułował wniosków. Nie ma w dysertacji wyodrębnionych punktów, które jako wnioski odpowiadają założeniom i celom pracy.

U dołu strony 79 rozpoczyna się, w strumieniu tekstu, akapit od słowa: Summarizing, po którym następuje 6-stronnicowe podsumowanie wyników pracy.

Uwagi recenzenta do punktu 5

Wnioski tak obszernie ujęte pełnią funkcję podsumowania. Sądzę, że są w tej formie wartościowe do publikacji, ale też warto rozważyć przedstawienie ich w formie nieco krótszej i zogniskowanej na udzieleniu konkretnych odpowiedzi

6. Piśmiennictwo (do strony 104)

W zbiorze 179 prac dominuje aktualne piśmiennictwo zagraniczne, niemniej nie zabrakło prac autorów polskich (92, 105). Dobór piśmiennictwa jest właściwy. Zostało bardzo dobrze wykorzystane w dyskusji.

Uwagi recenzenta

Edycja przypisów nosi znamiona wielkiego pośpiechu. Nie ma żadnych jednolitych reguł cytowania prac. Brak jest przypisu 125.

Strona 105 zawiera listę rycin, niemniej (zagadkowo) rozpoczyna się od ryciny 27.

Strona 108 zawiera listę tabel.

Na stronie 109-111 autor umieścił wykaz skrótów.

7. Konkluzja recenzenta

Rozprawa doktorska Pani mgr Weroniki Majer-Burman. pt. NOWE MOLEKULARNE NARZĘDZIE UMOŻLIWIAJĄCE MONITORING CHOROBY DLA JASNOKOMÓRKOWEGO RAKA NERKI (ccRCC)".

jest interesującym opracowaniem, weryfikującym poprzez zastosowanie obiektywnych metod badawczych specyfikę genetyczną tego nowotworu a przede wszystkim możliwość rozwoju narzędzi molekularnych do śledzenia „cancer fingerprints” w płynach ustrojowych pacjentów. Niekwestionowaną wartością pracy jest wielowątkowy charakter analiz, interdyscyplinarne ujęcie tematu i sięgnięcie do trudnego warsztatu najnowszych metod cytogenetycznych i biologii molekularnej. Praca jest nowatorska, oryginalna, przydatna z klinicznego punktu

widzenia i stanowi przyczynek do dalszego rozwoju szeroko pojętej diagnostyki onkologicznej.

Rozprawa spełnia tym samym kryteria jakości określone w obowiązującej Ustawie o Tytule i Stopniach Naukowych.

Z pełnym przekonaniem wnioskuję zatem do Wysokiej Rady Wydziału BIOLOGII UAM w Poznaniu o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego, a także wyróżnienie pracy.

Kierownik Kliniki
Otolaryngologii
i Onkologii Lar yngologicznej

Prof. dr hab. med. Małgorzata Wierzbicka