

Łódź, dnia 12 01 2022

prof. dr hab. n. med. Agnieszka Piastowska-Ciesielska

Zakład Hodowli Komórkowych i Analiz Genomowych
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-752 Łódź, ul. Żeligowskiego 7/9

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej mgr inż. Joanny Pauliny Banach pt. **”Zróżnicowanie profilu ekspresji mikroRNA w osoczu i wybranych tkankach w przerzutującym i nieprzerzutującym raku gruczołu sutkowego”**, wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. Joanny Wietrzyk (promotor), prof. dr hab. n. med. Rafała Matkowskiego (drugi promotor) i dr inż. Dągmary Kłopotowskiej (promotor pomocniczy) w Zakładzie Onkologii Doświadczalnej, Laboratorium Doświadczalnej Terapii Przeciwnowotworowej Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk.

Podstawa formalna recenzji

Podstawę formalną opracowania recenzji stanowi uchwała Rady Naukowej Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda podjęta w dniu 12 października 2020 roku.

Oryginalność, aktualność i przydatność podjętego problemu naukowego

Nowotwory są istotną przyczyną hospitalizacji i śmierci w krajach wysokorozwiniętych. Przyczyny takiego stanu rzeczy upatruje się w zmianie stylu życia, starzeniu się populacji i globalnych zmianach socjoekonomicznych. Nie bez znaczenia pozostaje również zanieczyszczenie środowiska, złe nawyki żywieniowe czy też używki. Szacuje się, że nowotwory są przyczyną prawie 10 mln zgonów w skali całego świata a ponad 19 mln osób jest nimi dotkniętych. Również w Polsce choroba nowotworowa jest istotnym problemem



społecznoekonomicznym. Nowotwór złośliwy gruczołu sutkowego stanowi 1/5 wszystkich przypadków nowotworów u kobiet w Polsce a do tego jest drugą na po raku płuc najczęstszą przyczyną ich śmierci. W skali świata tylko w 2020 roku był on przyczyną 684 tysięcy zgonów. Z uwagi na występowanie wielu podtypów molekularnych nowotworu gruczołu sutkowego stosuje się obecnie różne strategie terapeutyczne. Efektywność podejmowanych działań – zarówno tych leczniczych jak i diagnostycznych ma ogromny wpływ na powodzenie prowadzonej terapii – co jednak wymaga stałego poszerzania naszej wiedzy na temat biologii nowotworów. Prowadzone przez doktorantkę badania miały na celu wytypowanie mikroRNA jako potencjalnych markerów pozwalających na rozpoznanie przerzutującego raka gruczołu sutkowego. Tym samym podjęła się ona trudnego zadania, którego celem była odpowiedź na pytanie czy jesteśmy w stanie wytypować mikroRNA, które będzie wiarygodnym narzędziem w walce z przerzutującym rakiem piersi.

Ogólna charakterystyka i ocena przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej

Rozprawa doktorska przedstawiona do recenzji jest pracą o typowym układzie monografii. Liczy 145 stron wydruku komputerowego przy czym sama praca bez załączników i dokumentów dodatkowych obejmuje 95 stron. Struktura pracy jest czytelna, podział na poszczególne części prawidłowy i logiczny. Zrozumienie przedstawionych treści ułatwiają staranne ryciny i przejrzyste tabele. Praca rozpoczyna się od obszernego wstępu, w którego kolejnych podrozdziałach doktorantka omawia aktualny stan wiedzy dotyczący zarówno nowotworów jak i mikroRNA. Cel pracy został sformułowany jednoznacznie i nie budzi wątpliwości. Rozdział „Materiały i Metody” obejmuje szczegółowe opisy wykorzystanych narzędzi badawczych. Rozdział „Wyniki” podzielono na podrozdziały dzięki czemu uzyskane wyniki są prezentowane w bardzo przejrzysty sposób. Sposób przeprowadzanie dyskusji jak i przedstawione wnioski świadczą o dużej dojrzałości naukowej doktorantki. Zasadniczą część pracy wieńczy spis treści, obejmujący 262 pozycje stanowiące głównie artykuły anglojęzyczne. Ponadto, w pracy zamieszczono streszczenie w językach polskim i angielskim, oraz spisy: treści, tabel, rycin, stosowanych skrótów oraz suplement. Jako źródło finansowania badań wskazano projekt „*Farmakoterapia śródbłonna naczyniowego i aktywacji płytek krwi zależna od prostacykliny, tlenku azotu i tlenku węgla – nowa strategia w zapobieganiu przerzutowości nowotworowej*” – finansowanego w ramach STRATEGMED1/233226/11/NCBR/2015. Konstrukcja pracy jest prawidłowa i spełnia wszystkie wymagania merytoryczne i redakcyjne stawiane tego typu

dysertacjom. Prawidłowy jest również wzajemny stosunek części pracy dotyczących zagadnień teoretycznych i praktycznych.

Część literaturową – rozdział I „Wstęp” podzielono na 12 podrozdziałów z których pięć obejmuje wiedzę z zakresu epidemiologii, diagnostyki i klasyfikacji nowotworów piersi. Pozostałe poświęcono mikroRNA – ich biogenezie, roli w nowotworach i możliwościach ich wykorzystania jako wskaźników diagnostycznych. Przedstawiona analiza literaturowa dowodzi dobrego przygotowania teoretycznego Doktorantki do realizowania założonych prac badawczych.

Część badawczą otwiera rozdział II, uzasadniający podjęcie tematu pracy oraz opisujący cele – główny i pośrednie.

W części „Materiały i Metody” podzielono na dwie części. W pierwszej Doktorantka bardzo dokładnie scharakteryzowała wykorzystywane modele *in vitro*, *in vivo* jak również materiał biologiczny uzyskany od pacjentek. Część druga to bardzo skrupulatny opis metod badawczych wykorzystanych w trakcie realizacji badań. Przy tak precyzyjnych i skrupulatnych opisach zaskakujący jest brak sekcji opisującej zastosowane metody statystyczne i wykorzystywane w tym celu oprogramowanie, które z jakiejś przyczyny umieszczono w rozdziale IV – Wyniki.

Zdaniem Recenzenta najistotniejszą częścią każdej rozprawy jest jej część badawcza, a ta jest mocną stroną przedstawionej do oceny rozprawy. W rozdziale IV Autorka w przejrzysty sposób przedstawia wyniki a staranne ryciny ułatwiają interpretację i pozytywnie wpływają na wartość edytorską pracy. Rezultaty usystematyzowano w podrozdziały co ułatwia ich analizę a sam opis nie budzi zastrzeżeń.

W rozdziale V – Dyskusja dokonano interpretacji wyników i omówiono je na tle ogólnej wiedzy z zakresu możliwości wykorzystania mikroRNA jako markerów pozwalających na rozpoznawanie przerzutującego raka gruczołu krokowego.

Przedstawione w rozdziale VI wnioski są adekwatne do otrzymanych wyników.

Podsumowanie

Przedstawiona do recenzji praca oceniam bardzo wysoko, jest to solidnie i starannie przeprowadzone żmudne i czasochłonne badanie łączące badania *in vitro*, *in vivo* oraz analizę materiału biologicznego uzyskanego od pacjentów. Jego zakres i metodyka pozwalają na wyciągnięcie bardzo ważnych, praktycznych i aktualnych w obecnej dobie wiedzy o nowotworach wniosków. Jest ona napisana w sposób czytelny a koncepcja i sposób zaprojektowania badań, oraz ocena uzyskanych wyników nie budzą wątpliwości. Bardzo wysoko oceniam sposób przedyskutowania uzyskanych wyników na tle szeroko przytaczanego

piśmiennictwa. Doktorantka jasno pokazuje w Dyskusji elementy nowatorskiego podejścia do rozwiązywanego problemu naukowego jak również wskazuje dalsze kierunki badań. Przedstawione wnioski są dobrze skonstruowane i oparte o uzyskane wyniki badań.

Wnioski końcowe

Przedstawiona do recenzji rozprawa stoi na bardzo wysokim poziomie naukowym. Uzyskane wyniki stanowią cenny wkład do dotychczasowej wiedzy na temat możliwości wykorzystani mikroRNA jak cząsteczek umożliwiających wczesną diagnostykę przerzutujących nowotworów gruczołu sutkowego. Doktorantka wykazała bardzo dobre opanowanie warsztatu badawczego, dużą sprawność w nterpretacji rzetelnie udokumentowanych wyników. Zastosowane metody badawcze odpowiadają standardom w tego typu badaniach i nie budzą zastrzeżeń.

Stwierdzam, że rozprawa spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim określone w art. 13 ust. 1 z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65. poz. 595. z późniejszymi zmianami), jak również w §6 ust. 3 Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 roku (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789). **W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć wniosek o dopuszczenie Pani Joanny Pauliny Banach do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wskazując na wysoką wartość merytoryczną uzyskanych wyników składam wniosek o wyróżnienie rozprawy.**

KIEROWNIK
Zakładu Hodowli Komórkowych i Analiz Genomowych
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
A. Piastowska-Ciesielska
prof. dr hab. Agnieszka Piastowska-Ciesielska