



II KATEDRA I KLINIKA GINEKOLOGII UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W LUBLINIE

Kierownik Kliniki: *Prof. dr hab. n. med. Tomasz Rechberger*
20-954 Lublin, ul. Jaczewskiego 8, tel. +48/81 72 44 268,
72 44 688, 72 44 686; fax + 48/81 72 44 849

Lublin, dnia 25 lutego 2019 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Agnieszki Horaly pt.: „Proteomiczno – metabolomiczna strategia poszukiwania metod wczesnej diagnostyki raka jajnika z wykorzystaniem spektrometrii masowej”

Przedłożona mi do recenzji praca doktorska lekarz Agnieszki Horaly dotyczy bardzo istotnego problemu związanego z diagnostyką raka jajnika, szczególnie w jego wczesnych etapach zaawansowania klinicznego. Rak jajnika pozostaje najbardziej złośliwym nowotworem ginekologicznym, który na wczesnych etapach rozwoju przebiega bezobjawowo. W związku z patogenezą raka jajnika oraz brakiem dostępności badań przesiewowych w większości przypadków zachorowań, choroba jest już w wysokim stopniu zaawansowania klinicznego w momencie rozpoznania. W związku z tym, że brak jest wysoko specyficznych i swoistych markerów zarówno biochemicznych jak i morfologicznych, każde działanie ukierunkowane na wzbogacenie możliwości diagnostycznych w różnicowaniu guzów jajnika ma bardzo istotne znaczenie kliniczne. Odpowiednio wczesne wykrycie zmian nowotworowych w jajniku przy pomocy narzędzi przesiewowych, pozwoliłoby bowiem na znaczne zmniejszenie śmiertelności kobiet. Przykładem postępu jaki dokonał się w onkologii ginekologicznej dzięki odpowiednim badaniom przesiewowym, jest patologia zmian neoplazmatycznych szyjki macicy. Badania dotyczące regulacji ekspresji genów, produktów transkrypcji czy wreszcie wewnątrzkomórkowych przemian metabolicznych z nich

wynikających, wydaje się mieć kluczowe znaczenie w wychwytywaniu zmian predysponujących do wystąpienia i rozwoju chorób nowotworowych na etapie umożliwiającym pełne wyleczenie chorych pacjentów. W tym kontekście wybór tematu tej dysertacji oceniam jako bardzo trafny.

Pracę doktorską lekarz Agnieszki Horały stanowi 29-stronicowe podsumowanie opublikowanych 3 prac, z których w dwóch Doktorantka jest pierwszym autorem, a w trzeciej drugim.

W pierwszej pracy opublikowanej w International Journal of Molecular Sciences (IF: 3.687) pt.: „Diagnostic value of serum angiogenesis markers in ovarian cancer using multiplex immunoassay” Doktorantka zbadła próbki pobrane od 156 pacjentek podzielonych na 3 grupy w zależności od charakteru zmiany obserwowanej w jajniku oraz grupę kontrolną. Wykorzystując technikę cytometrii przepływowej oceniła stężenia 16 różnych białek w surowicy krwi pobranej od 106 pacjentek leczonych z powodu zmian rozrostowych w obrębie jajników oraz 50 zdrowych pacjentek. Na uwagę zwraca fakt, że samo zebranie tylu próbek i przygotowanie ich do analizy w okresie 17 miesięcy wymagało olbrzymiego wysiłku, systematyczności i niezwyklej organizacji pracy. Analiza statystyczna otrzymanych danych pozwoliła na wyciągnięcie wniosku, że osteopontyna charakteryzuje się wysoką czułością diagnostyczną w różnicowaniu guzów jajnika, a w połączeniu ze stosowanymi obecnie w praktyce klinicznej markerami raka jajnika CA 125 i HE4, zwiększa trafność wstępnej diagnozy różnicującej pomiędzy zmianami łagodnymi i złośliwymi.

Druuga praca została opublikowana w Ginekologii Polskiej (IF: 0,621) pt.: „Assessment of diagnostic utility of multivariate diagnostic models in differentia diagnosis of ovarian tumors” jest kontynuacją prowadzonych badań nad znaczeniem osteopontyny jako markera chorób nowotworowych jajników. Analizie poddano próbki surowicy pobranej od 92 kobiet

operowanych z powodu guzów jajników i oznaczono stężenia CA 125, HE4 oraz osteopontyny. Otrzymane wyniki wskazują, że osteopontyna w połączeniu z CA 125 i HE4 pozwala zwiększyć czułość diagnostyczną w różnicowaniu zmian łagodnych od złośliwych, bądź o granicznej złośliwości u kobiet w wieku przedmenopauzalnym oraz od zmian złośliwych, bądź o granicznej złośliwości, we wczesnym stadium zaawansowania, kiedy nie wykazują one jeszcze morfologicznych cech złośliwości, możliwych do wykrycia przy pomocy dostępnych badań obrazowych. Miałoby to istotne znaczenie kliniczne w kwalifikacji pacjentek do odpowiedniego leczenia onkologicznego.

W trzeciej pracy opublikowanej w BioMed Central Cancer (IF: 3,288) pt.: "MALDI-TOF MS analysis in discovery and identification of serum proteomic patterns of ovarian cancer" Doktorantka opisuje wyniki badań wykorzystujących technikę spektrometrii masowej do analizy profilu białkowego surowicy krwi kobiet chorych na raka jajnika (n=44) oraz kobiet zdrowych (n=45). Zidentyfikowane zostały 4 potencjalne proteiny: białko dopełniacza C3, kininogen-1, ciężki łańcuch H4 inhibitora inter-alfa-trypsyny oraz transtyretyna, mogące służyć jako markery procesu nowotworowego toczącego się w jajniku. O ile w publikacji opisana jest rola poszczególnych białek, to brak jest takiego opisu w omówieniu cyklu publikacji oraz odniesienia do uzyskanych wyników, np.: że wyższe stężenia kininogenu-1 jako inhibitora angiogenezy w próbkach surowicy pobranej od pacjentek z rakiem jajnika mogłyby oznaczać, że organizm niejako we własnym zakresie próbuje powstrzymać intensywne tworzenie naczyń krwionośnych w tkance guza i dlatego jego stężenia mogą być wyższe u pacjentek z toczącym się procesem nowotworowym.

Zdaniem recenzenta taki opis powinien być zawarty w tej części rozprawy, ponieważ jest to istotny element umożliwiający zrozumienie uzyskanych wyników. Informacji, że piki tych białek zostały zaobserwowane u pacjentek z rakiem jajnika również należy szukać „między wierszami”.

Praca ta jednak zdecydowanie poszerza wiedzę na temat różnic profilu białkowego występującego u pacjentek z rakiem jajnika a kontynuowanie tych badań może okazać się bardzo istotne z klinicznego punktu widzenia.

Ponadto, opracowanie zawiera Stronę tytułową, Spis treści, Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, Streszczenie w języku polskim i angielskim, Omówienie cyklu publikacji również w dwóch wersjach językowych oraz załączniki w postaci Opinii Komisji Bioetycznej, oświadczeń współautorów i autorki.

Streszczenie, zarówno w języku polskim jak i angielskim, napisane jest w niezwykle telegraficznym skrócie, wprowadzającym czytelnika w dość pobieżny sposób w bardzo specjalistyczny temat jakim jest niewątpliwie poszukiwanie nowych substancji mogących stanowić biochemiczne wyznaczniki procesu nowotworowego jajników. W opinii recenzenta streszczenie tak ważnego tematu powinno być napisane w sposób nieco bardziej rozbudowany, aby zachęcić czytelnika do zagłębienia się w temacie prezentowanej dysertacji.

Omówienie cyklu publikacji w języku polskim obejmuje 6,5 strony maszynopisu i wzbogacone jest o jedną rycinę. Ta część rozprawy napisana jest w dość przejrzysty sposób i zapewne zrozumiały dla osób zajmujących się diagnostyką chorób nowotworowych kobiecych narządów płciowych. Jednak brak jest bardziej szczegółowych opisów niektórych zagadnień, między innymi bardziej szczegółowego opisu pojęć użytych w tytule rozprawy, opisu roli i funkcji badanych białek pretendujących do wzbogacenia wczesnej diagnostyki raka jajnika oraz dotyczących innych algorytmów diagnostyki i różnicowania guzów jajnika, opartych zarówno na modelach biochemicznych jak i morfologicznych, np.: IOTA ADNEX risk model czy OVA1 oraz opisanie różnic pomiędzy I i II typem raka jajnika. Zagadnienia te

powinny być znane czytelnikowi, co pozwoliłoby na lepsze zrozumienie przyjętej metodyki i otrzymanych wyników przeprowadzonych badań. Ponadto, użyte w tekście sformułowania są niewłaściwe i budzą wątpliwości, np.: „niskiego poziomu odsetka”, „Wyniki są uzasadnione”, „tubie wypełnionej próżnią” i inne. Przygotowując opracowanie osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę uzyskania tytułu doktora nauk medycznych należałoby zadbać również o poprawne używanie języka polskiego, zarówno pod względem stylistycznym jak i logicznym. W tekście znajdują się również skróty pojęć, które nie zostały umieszczone w wykazie stosowanych skrótów (FIGO, ROMA, MALDI-TOF MS, OVA1).

Wniosek 1, że osteopontyna ma szansę zostać nowym markerem raka jajnika - nie do końca odzwierciedla uzyskane wyniki badań. Jest to tryb przypuszczający, a wnioski z pracy powinny odzwierciedlać i bezpośrednio wynikać z uzyskanych wyników.

W podsumowaniu oceny rozprawy doktorskiej lekarz Agnieszki Horały pt.: „Proteomiczno – metabolomiczna strategia poszukiwania metod wczesnej diagnostyki raka jajnika z wykorzystaniem spektrometrii masowej” stwierdzam, iż przedłożona mi do recenzji dysertacja jest efektem realizacji ciekawego i wartościowego zamierzenia badawczego, którego wyniki w istotny sposób uzupełniają stan wiedzy dotyczący potencjalnych biochemicznych markerów diagnostycznych raka jajnika.

Zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego I Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z wnioskiem o dopuszczenie lekarz Agnieszki Horały do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Konrad Futyma