

Warszawa, 24. 09. 2023

Recenzja rozprawy doktorskiej w dyscyplinie nauki medyczne mgr Igi Anny Kołodziejczak-Guglas pt. *„Analizy molekularne odróżnicowania onkogennego przy użyciu zestawów danych proteomicznych otrzymanych z 12 typów nowotworów”*. Promotor Prof. dr hab. n. med. Maciej Wiznerowicz.

Rozprawa ma klasyczny układ, wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki i dyskusję i spis literatury. Przedstawiona do recenzji praca polega na badaniu wielkoskalowym wielu typów nowotworów, więc badana grupa powoduje, że założenia pracy są bardzo interesujące, a z kolei metodyka pracy wskazuje iż praca jest nowoczesna i nie odbiega od najnowszych trendów w nauce. Z obowiązku recenzenta chciałabym zwrócić uwagę na pojawiające się w pracy nieścisłości.

W ramach **wstępu** doktorantka pierwszy podrozdział poświęca na opisanie celów działania konsorcjum badawczego, w którego grancie uczestniczyła (podrozdział: *„Misja Konsorcjum Klinicznych Analiz Proteomiki Raka”*). Konsorcjum, o którego misji mowa, jest z pewnością jednym z ważnych naukowych konsorcjów w kraju, jednakże opis elementów statutu misji konsorcjum nie wnosi merytorycznej wartości do rozprawy doktorskiej, bowiem głównym celem wstępu tezy doktorskiej jest przedstawienie celu tej konkretnej pracy – pracy doktoranta. We wstępie tezy doktorant – z założenia – przedstawia cel swojej pracy, hipotezy badawcze oraz obszar swoich badań, a także merytoryczne uzasadnienie podjęcia tematu badawczego, oparte na krytycznym przeglądzie innych prac naukowych. W tej części pracy doktorant przedstawia też – jak tego wymaga rozprawa - pytania badawcze, które podjął się rozwiązać. Jest tu jednak pewien kłopot, który polega na tym, że w tekście wstępu tezy, mgr Kołodziejczak-Guglas nie wzięła pod uwagę tego, że cel tezy doktorskiej, nie jest tożsamy z misją wielośrodkowego międzynarodowego konsorcjum badawczego. Doktorant, a więc pojedynczy badacz z jednego ośrodka, nie odpowiada swoim badaniem na wszystkie cele stawiane przez konsorcjum (gdyby tak było, wówczas nie byłoby konieczne tworzenie konsorcjum). W podrozdziale Wstępu pt.: *„Charakterystyka nowotworów uwzględnionych w rozprawie doktorskiej”* doktorantka obszernie opisuje dwanaście podtypów nowotworów, w zakresie podstawowych danych klinicznych, jak i zaburzeń genetycznych opisanych w tych nowotworach. Ta część wstępu do pracy wskazuje na duży wysiłek włożony w analizę publikacji dotyczących badanych chorób. Niedosyt budzi jednak mała ilość opisanych danych proteomicznych dla badanych w tezie nowotworów, podczas gdy to analiza proteomiczna stanowi jeden z głównych celów badania. Podobnie we wstępie znajduje się podrozdział dotyczący proteomiki (Podrozdział *„1.2 Proteomika”*), który nie jest jednak uzupełniony kolejnym podrozdziałem o genomice, gdy tymczasem tytuł pracy brzmi *„Analizy molekularne odróżnicowania onkogennego przy użyciu zestawów danych proteo-genomicznych...”*.

Wstęp tezy doktorskiej mgr Igi Anny Kołodziejczak-Guglas przynosi częściowy obraz tematyki, którą podejmuje doktorantka, jednak dla klarowności przekazu, we wstępie tezy doktorskiej brakuje kilku kluczowych elementów:

Po pierwsze wstęp powinien zawierać wprowadzenie do tematu - w którym to doktorant opisuje szeroko obszar, na którym skupia się praca, wskazując na znaczenie i kontekst badawczy; po drugie stan wiedzy – gdzie doktorant przedstawia istniejące doniesienia, ale też luki w wiedzy oraz istotne teorie, na których opiera się jego praca; po trzecie struktura pracy – gdzie doktorant przedstawia plan pracy, czyli jakie części będzie zawierała, jakie rozdziały i jakie będą ich zawartości. W nawiązaniu do pierwszego typu danych oczekiwanych we wstępie brakującą informacją jest przyjęta przez doktorantkę definicja „odróżnicowania onkogennego”, jako iż taki termin w polskim słownictwie nie jest używany, a znalazł się już w tytule tezy. Choć z przedstawionego opisu można wywnioskować jaki rodzaj zmian molekularnych doktorantka tym terminem określa, jednak dla porządku należałoby odróżnić to określenie od nazewnictwa powszechnie stosowanego w patologii które dotyczy odróżnicowania określanego w badaniu histopatologicznym / immunohistochemicznym (histologiczna złośliwość nowotworu) np. w odróżnicowanych tłuszczakomięsakach, odróżnicowanych mięsakach Ewinga czy odróżnicowanych struniakach; czy odróżnicowania określanego jako cecha nowotworów z atypią lub anaplazją. W zakresie drugiego typu danych we wstępie doktorantka nie wyjaśniła w sposób bezpośredni konkretnych brakujących w stanie wiedzy danych które podjęła się swoimi badaniami uzupełnić. Oczywiście przy tak szeroko zakrojonym opisie jaki przygotowała doktorantka można te luki samodzielnie wskazać czytając tekst, jednak dla jasności przekazu wstęp powinien zawierać własne kilkuzdaniowe podsumowanie czy podsumowania podrozdziałów z których wynika czego nadal nie zbadano i co (i dlaczego) zatem będzie badać doktorantka.

Ponadto, wstęp powinien wskazywać na problem badawczy opisany później w tezie oraz kierunki jego potencjalnego rozwiązania, czy choćby redefinicji. Inaczej mówiąc: należałoby oczekiwać przedstawienia identyfikacji konkretnego problemu naukowego i choćby kierunków sposobu odnalezienia odpowiedzi lub rozwiązania, które wzbogaci dziedzinę badawczą. W końcu ani we wstępie (ani rozdziale o założeniach tezy) nie została opisana hipoteza badawcza.

Dodatkowe wymogi w przygotowaniu wstępu (jak i reszty tezy), to klarowność, zwięzłość i precyzja - aby czytelnik od razu wiedział, czego może się spodziewać w dalszej części pracy. Teza doktorska mgr Igi Anny Kołodziejczak-Guglas zyskałaby gdyby wstęp pracy był zredagowany w układzie typowym, z naciskiem na konkretne pytania badawcze, metodologię i metody, które są wykorzystywane przez doktorantkę w badaniach oraz prezentował hipotezę lub hipotezy badania.

Przedstawiona praca miała podstawowy cel naukowy jakim było przeprowadzenie analiz proteogenomicznych, dla określenia nowych potencjalnych mechanizmów nowotworzenia i progresji do choroby przerzutowej. Drugim celem (??) lub założeniem pracy było poszukiwanie nowych **biomarkerów predykcyjnych dla obecnych (i przyszłych) terapii**. W całym podrozdziale, poza tytułem, nie pada słowo „założenie badania”, więc wyłowienie zdań które stanowią założenie pracy pozostawione jest czytelnikowi. Rozdział ten zyskałby na klarowności gdyby rozpoczynał się od przedstawienia, wydzielonych od reszty tekstu, założeń pracy; a następnie listował cel główny pracy i następnie cele szczegółowe.

W rozdziale „Założenia i cele pracy” znalazło się także stwierdzenie/założenie iż otrzymane wyniki umożliwią selekcję nowych celów białkowych dla terapii personalizowanych. Powyżej wskazane, jak i dalsze określenia, które znalazły się w celach pracy, na przykład takie: „wyniki niewątpliwie (...) będą stanowić podstawę do dalszego rozwoju personalizowanego leczenia nowotworów zarówno w Polsce, jak i na świecie” - są dość śmiało, jako iż podstawą do rozwoju personalizowanego leczenia stanowi dopiero przeprowadzenie badania klinicznego. To zwykłe problemy spotkania podejścia badawczego i klinicznego. Dlatego też, przy prezentacji wyników analiz bioinformatycznych gremiom medycznym należałoby skonkretyzować cele tezy do

osiągalnych przez nauki podstawowe, gdyż planowanie celów terapii może implikować pytania o część kliniczną badania, które z natury badania nie były i nie mogły być prowadzone.

Zrozumiałym wydaje się entuzjazm doktorantki wobec celów i wyników jej pracy, jednak w tezie **wyniki** obejmują następujące zagadnienia:

- *Ocenę odróżnicowania onkogennego w analizowanych typach nowotworów (Rozdział 4.1)*
- *Korelację PROTsi z modyfikacjami potranslacyjnymi – fosforylacją białek (Rozdział 4.2)*
- *Identyfikację białek związanych z macierzystością i ich korelacja z danymi proteogenomicznymi i klinicznymi (Rozdział 4.3)*
- *Kategoryzację zidentyfikowanych białek związanych z macierzystością (Rozdział 4.4)*
- *Walidację wyselekcjonowanych markerów białkowych związanych z macierzystością za pomocą immunohistochemii (Rozdział 4.5)*
- *Identyfikację potencjalnych inhibitorów macierzystości nowotworów (Rozdział 4.6)*

Te deklaracje, zawarte w tytułach rozdziałów niełatwo odnieść do opisu przedstawionego w celach pracy. Byłoby bardziej spójnie, gdyby autorka wskazała, który rozdział wyników odpowiada na który cel pracy.

W obecnym układzie opis wyników nie został przygotowany jako opis biomarkerów predykcyjnych dla obecnych i przyszłych terapii i/lub opis mechanizmów nowotworzenia (*Cel główny tezy*). Byłoby korzystne dla rozprawy, gdyby autorka przedstawiła, jaki mechanizm nowotworzenia został przez nią zidentyfikowany. Byłoby też z korzyścią, gdyby w rozprawie wskazano, dla jakiej obecnie stosowanej terapii (nazwa leku lub schematu chemioterapii) zostały zidentyfikowane biomarkery. Byłoby wreszcie korzystne, gdyby znalazło się w pracy wyjaśnienie jakie jest metodologiczne powiązanie markerów immunohistochemicznych z terapią. W opisie znajdujemy bowiem sformułowanie, które głosi, że „*Walidacja markerów białkowych związanych z macierzystością, mająca na celu wykazanie wartości prognostycznej białek zidentyfikowanych za pomocą analiz bioinformatycznych została przeprowadzona za pomocą techniki immunohistochemii (IHC), opisanej w dalszych podrozdziałach pracy.*” Kłopot w tym, że marker prognostyczny nie jest markerem predykcyjnym, brakuje zatem wyjaśnienia jak oceniano wpływ białek (i których) na przebieg leczenia albo inaczej: jakie markery predykcyjne poddawano badaniu?

Ekspert w dziedzinie może oczywiście wnioskować, w oparciu o swoją wiedzę, jaki jest związek odróżnicowania komórek czy ich macierzystości z rozwojem choroby nowotworowej i opornością lub odpowiedzią na terapię, jednak od tezy doktorskiej można zapewne oczekiwać sposobu redakcji, która bez wątpliwości przedstawi powiązanie celów pracy z wynikami. Optymalnie układ pracy obejmuje rozdziały wyników odpowiadające celom pracy. Ponownie można odnieść wrażenie że w tezie, w „*Rozdziale II Założenia i cel pracy*”, jako główny cel tezy znalazły się ogólne cele całego grantu (konsorcjum) a nie tylko cele badawcze doktorantki (??) lub cele badania opisane przez doktorantkę odnoszą się do ogólnych celów nauki. **Cele** szczegółowe pracy opisane przez doktorantkę mają postać następującą:

- *Ocena stopnia odróżnicowania onkogennego (Cel szczegółowy nr 1)*
- *Korelacja wyników analiz proteogenomicznych z danymi klinicznymi (Cel szczegółowy nr 2)*
- *Walidacja wybranych markerów białkowych związanych z macierzystością (Cel szczegółowy nr 3)*
- *Identyfikacja inhibitorów ścieżek związanych z macierzystością nowotworów (Cel szczegółowy nr 4)*

Ponownie pojawia się kłopot odniesienia tak sformułowanych celów do wyników pracy i wniosków. Dodatkowo cele szczegółowe, choć prawidłowo i konkretnie sformułowane, nie stanowią

bezpośredniego rozwinięcia celu głównego („Głównym celem pracy jest przeprowadzenie kompleksowych analiz proteogenomicznych, które wskażą potencjalnie nowe mechanizmy molekularne odpowiadające za procesy nowotworzenia u ludzi oraz formowanie przerzutów”).

Uwagi te ujawniają swoją treść w rozdziale „Wnioski”, bowiem podczas lektury wniosków pojawiają się pytania::

- „Wykorzystanie wskaźnika macierzystości opartego na ekspresji białek (PROTsi) stanowi efektywną strategię do oceny podobieństwa komórek nowotworowych do komórek macierzystych.” – którego celu szczegółowego dotyczy wniosek?

- „Zdolność do ilościowego określenia cech macierzystych w komórkach nowotworowych przez PROTsi pozwala na głębsze zrozumienie biologii nowotworów i przybliżyć określenie mechanizmów odpowiedzialnych za progresję nowotworów i odpowiedzi na leczenie” – którego celu szczegółowego pracy dotyczy wniosek? (uwaga dodatkowa: brak tu wyjaśnienia wpływu ilościowego określenia cech macierzystości na określenie mechanizmu progresji nowotworu i odpowiedzi na leczenie.

- „Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano, że agresywne podtypy molekularne, takie jak podstawnokomórkowy podtyp BR czy surowiczy podtyp UCEC mają najwyższe wartości PROTsi, co potwierdza ich wysoce agresywny i macierzysty charakter.” – którego celu szczegółowego dotyczy wniosek? (tu uwaga dodatkowa: ten tekst, to w znacznej części opis wyniku, a nie wniosek).

- „Przeprowadzone analizy ujawniły różne wzorce i odchylenia od oczekiwanych powiązań między wartościami PROTsi a czynnikami molekularnymi. W większości przypadków wysokie wartości PROTsi były pozytywnie skorelowane z podwyższonymi poziomami ekspresji białek i mRNA, obniżoną ekspresją miRNA, hipometylacją DNA i zwiększoną liczbą zmian liczby kopii poprzez np. amplifikację.” – którego celu szczegółowego dotyczy wniosek?

- „Analiza IHC z użyciem przeciwciał anty-REX1 i anty-SOX2 dostarczyła dowodów na to, że proteomika nie jest konkurencyjną dziedziną w biologii, lecz równowartościową dyscypliną, wzajemnie dopełniającą się z genomiką.” – którego celu szczegółowego dotyczy wniosek? A ponadto: czy celem pracy była ocena techniki?

- „Zidentyfikowane białka związane z macierzystością mogą być nie tylko bezpośrednimi celami dla leków” – ile leków ukierunkowanych na geny macierzystości zidentyfikowano w toku analizy? Na które białka? Jakie są ograniczenia stosowania takich leków?

- We wnioskach brak odniesienia do celu szczegółowego nr 4 – tzn. jakie wnioski wyciągnięte zostały w zakresie oceny inhibitorów ścieżek związanych z macierzystością nowotworów. Który rozdział wyników odpowiada temu celowi?

- We wnioskach ani razu nie pada określenie „odróżnicowanie onkogenne”, którego badanie stanowi tytuł tezy oraz pierwszy cel szczegółowy. Zapewne warto by było sformułować wniosek, który będzie się literalnie odnosił do tytułu tezy.

- Brak również sformułowania wniosku, który by literalnie odnosił się do celu głównego pracy tzn. „określenia nowych potencjalnych mechanizmów nowotworzenia i progresji do choroby przerzutowej” – jaki mechanizm nowotworzenia został zidentyfikowany? Jaki mechanizm progresji został zidentyfikowany?

- We wnioskach nie wskazano konkretnie nowych celów białkowych dla terapii personalizowanych, co planowano w założeniach tezy; byłoby korzystne, gdyby wskazana była grupa 3 do 5 takich białek wraz z wnioskami, które się do nich stosują.

- We wnioskach pada stwierdzenie „*Kategoryzacja białek w oparciu o ich związek z macierzystością zidentyfikowany w jednym lub wielu typach nowotworów zapewnia kompleksowy obraz molekularnego krajobrazu macierzystości w nowotworach. Oferuje ona cenne informacje dla lepszego zrozumienia wspólnych i unikalnych mechanizmów leżących u podstaw macierzystości nowotworów, identyfikacji potencjalnych celów terapeutycznych i nadania kierunku badaniom w dziedzinie biologii i leczenia nowotworów.*” – tymczasem brak wyjaśnienia, czym jest molekularny krajobraz macierzystości i jak był badany w pracy; brak też wskazania, jaki unikalny mechanizm macierzystości został zidentyfikowany w toku badań.

Tematem tezy jest także poszukiwanie biomarkerów, jak podane we wstępie „*Profilowanie proteomiczne próbek pacjentów, takich jak krew lub tkanki, jest szeroko stosowanym narzędziem do identyfikacji biomarkerów białkowych w celu diagnozy choroby, prognozy i monitorowania odpowiedzi na leczenie*” i „*(...) aktualnie kładzie się duży nacisk zarówno na terapie celowane, jak i na rozwój nowych biomarkerów prognostycznych*”. W rozdziale o założeniach pracy doktorantka wskazuje iż: „*wyniki analiz molekularnych będą korelowane z przebiegiem leczenia chorych, co będzie miało znaczenie w opracowywaniu nowych biomarkerów predykcyjnych dla obecnych i przyszłych terapii przeciwnowotworowych.*” Jednocześnie w Metodach i Wynikach znajdują się zdania:

- „*Głównym kryterium selekcji markerów białkowych związanych z macierzystością do walidacji IHC była korelacja ekspresji danego markera białkowego określonej za pomocą spektrometrii mas (LC-MS/MS) z macierzystością próbek guza zmierzoną przy użyciu PROTsi.*”

- „*kompleksowe analizy przedstawione na Rycinach 4.5. - 4.11. ukazują związek między macierzystością nowotworów a różnymi czynnikami molekularnymi, rzucając światło na potencjalne mechanizmy regulacyjne i ścieżki sygnałowe oraz identyfikując potencjalne biomarkery lub cele terapeutyczne dla pacjentów z analizowanymi nowotworami*”

- „*Analiza ta zidentyfikowała białka o wartości **prognostycznej**, wskazując na ich potencjał jako biomarkerów do stratyfikacji pacjentów i przewidywania odpowiedzi na leczenie oraz progresji choroby.*”

- „*Na mapach cieplnych przedstawiono także związek PROTsi z danymi klinicznymi pacjentów (OS, PFS) w badanych kohortach w postaci współczynnika ryzyka (HR) wraz z istotnością statystyczną w celu wskazania białek o wartości **prognostycznej***”.

- „*Potwierdzono również wartość predykcyjną SLC27A2, wykazując, że jego niska ekspresja ('Niska wartość H-score) jest silnie skorelowana z krótszym czasem mierzonym **od operacji guza pierwotnego do pojawienia się przerzutu***”

Korzystne byłoby wyjaśnienie, czym są z definicji i czy badano markery prognostyczne czy predykcyjne? Które badane białka miały znaczenie prognostyczne a które predykcyjne? Nie ma też wskazania, jakiego leczenia dotyczyło znaczenie predykcyjne – adjuwantowego czy paliatywnego? Ponadto w ostatnim cytowanym zdaniu pojawia się czas wolny od nawrotu choroby (RFS ang. *recurrence free survival*), który nie był opisany jako badany parametr kliniczny (wskazano w metodach na analizę OS i PFS). Pytaniem otwartym pozostaje też, czy obecnie można badać markery predykcyjne przyszłych terapii jak deklarowane w założeniach pracy „*wyniki analiz molekularnych będą korelowane z przebiegiem leczenia chorych, co będzie miało znaczenie w opracowywaniu nowych biomarkerów predykcyjnych dla (obecnych i) przyszłych terapii przeciwnowotworowych*”. tzn. jak ocenić biomarker predykcyjny terapii której jeszcze nie podano.

Na uwagę zwraca także specyficzny sposób redagowania rozdziału „Wyniki” przez doktorantkę. Przykładowo wyniki opisane są: *„Na mapach cieplnych przedstawiono także związek PROTsi z danymi klinicznymi pacjentów (OS, PFS) w badanych kohortach w postaci współczynnika ryzyka (HR) wraz z istotnością statystyczną w celu wskazania białek o wartości prognostycznej. Dodatkowo, do konkretnych białek przypisano odpowiednie rodziny funkcjonalne (“Family”), do których białka te należą. Sprawdzone także, czy białka te stanowią aktualne cele lekowe (“DrugTarget”) wykorzystywane w klinice. Jak wynika z map cieplnych, większość białek związanych z macierzystością nie jest aktualnie wykorzystywanych w terapiach, zatem białka te stanowią cenny zbiór potencjalnych celów lekowych.”* (4.3 Identyfikacja białek związanych z macierzystością i ich korelacja z danymi proteogenomicznymi i klinicznymi) – w paragrafie dotyczącym opisu wyników mieszane są zdania które opisują metodę badawczą (powinny znajdować się w Rozdziale 3 – Materiały i Metody), wyniki oraz interpretację/wnioski (i te powinny znajdować się w rozdziale Dyskusja). W rozdziale wyniki powinien znaleźć się opis korelacji (co wyszło z przypisywania funkcji i celu dla leku) a nie opis podejmowanych czynności czyli „do konkretnych białek przypisano odpowiednie rodziny funkcjonalne (“Family”)..i aktualne cele lekowe (“DrugTarget”)”. Opis czynności to zakres metod, a wyniki to informacja o tym co z tych czynności wynika. Rozdział Wyniki powinien więc obejmować liczby, pomiary, wyniki testów, czy inne zbiory danych, które zostały zebrane w trakcie badania wraz z analizą statystyczną, jak np. średnie, odchylenia standardowe, testy istotności statystycznej itp. Dodatkowo interpretacje czy implikacje wyników (czyli: *„zatem białka te stanowią cenny zbiór potencjalnych celów lekowych”*) to część dyskusji. Dyskusja tezy to sekcja, w której wyniki są porównywane z wynikami innych badań, omawiane są ich implikacje, a także potencjalne ograniczenia samego badania. Podobnie preredagowane powinny zostać pozostałe podrozdziały wyników. W rozdziale „Wyniki” znajdują się także komentarze wraz z cytacjami literatury adekwatne do dyskusji np. *„Z kolei w przypadku stratyfikacji typów histologicznych PBT, najwyższą wartość PROTsi odnotowano dla ATRT, który wywodzi się z komórek embrionalnych i jest jednym z najagresywniejszych nowotworów złośliwych (208).”* – zwyczajowo rozdział wyniki opisuje konkretne uzyskane rezultaty badań bez omówienia w kontekście literatury. Takie zadania należałoby usunąć z wyników i przenieść do dyskusji. W rozdziale „Wyniki” znalazła się także rycina „Rycina 4.14. Proces walidacji markerów białkowych związanych z macierzystością za pomocą immunohistochemii (IHC)” która przedstawia sposób w jaki prowadzono analizę, a nie jej wyniki. Taka rycina powinna znaleźć się w rozdziale materiały i metody. Szczegółowe preredagowywanie treści tezy leży poza zakresem recenzji i powinno zostać dokonane przez doktoranta z pomocą promotora.

Na uwagę zwraca duży nakład pracy analitycznej jaki wykonała doktorantka w toku opracowywania tezy. W niniejszej pracy wykorzystano dane proteogenomiczne i kliniczne uzyskane łącznie od 1504 uczestników z 12 typami nowotworów. To wkład pracy więcej niż wystarczający do uzyskania stopnia doktora. Jednocześnie jednak opisane w tezie dane nie były homogenne pod kątem metod analizy: *„Komplet wyżej wymienionych danych proteogenomicznych dostępny był dla następujących typów nowotworów: CCRCC, HNSCC, GBM, LSCC, LUAD, PDA i UCEC, natomiast dla BR, OV, CO i EOGC dostępne dane obejmowały wyłącznie ekspresję mRNA i białek, a dla PBT dostępne były dodatkowo dane fosfoproteomiczne.”*, a dalej:

-- *„Korelacja między zidentyfikowanymi białkami związanymi z macierzystością a ekspresją miRNA została obliczona na podstawie danych o miRNA, przygotowanych przez CPTAC AWGs dla następujących typów nowotworów: CCRCC, HNSCC, GBM, LSCC, LUAD, PDA i UCEC.”*

-- *„Analiza korelacji pomiędzy zidentyfikowanymi białkami związanymi z macierzystością a metylacją DNA została przeprowadzona z wykorzystaniem danych o metylacji DNA opracowanych przez CPTAC AWGs dla nowotworów CCRCC, HNSCC, GBM, LSCC, LUAD, PDA i UCEC.”* itd.

dla klarowności tezy wydaje się iż lepszym rozwiązaniem byłoby skupienie się na tych danych które stanowią spójną całość np. tylko na wybranych typach nowotworów lub wybranym rodzaju danych, tak aby spójnie opisać w tezie określone zjawisko lub chorobę/choroby. Nie jest konieczne przedstawianie w tezie wszelkich analiz wykonywanych przez doktorantkę w okresie udziału w projekcie wieloosrodkowym. Wydaje się iż przygotowanie tezy okrojonej do węższego ale spójnego tematycznie i metodycznie badania byłaby łatwiejsza w odbiorze dla czytelnika, jak i pozwoliłoby to w toku przygotowania szkolić doktorantce warsztat w zakresie metodologii nauki.

Uwagi redakcyjne: W pracy znalazły się określenia będące kalką słownictwa angielskiego – np. „pediatryczne guzy mózgu” czy „Rak endometrialny trzonu macicy”. W języku polskim to „Guzy ośrodkowego układu nerwowego u dzieci” oraz „Rak endometrium” lub „Rak trzonu macicy” (nie miks tych obu). Określenia te pojawiają się już w spisie treści. Kierując tezę do obrony w jednostce medycznej wydaje się iż należało treść pracy skonsultować pod względem językowym z lekarzem (np. promotorem), aby uniknąć określeń potocznych lub kalek językowych spoza słownika medycznego języka polskiego.

- „(...) analizy ujawniły również związek między *PROTsi* a wynikami klinicznymi pacjentów” – w języku polskim nie ma takiego zwrotu jak „wyniki kliniczne pacjenta” – proszę o wskazanie brzmienia w języku polskim

- podobnie „Wyższe wartości wskaźnika macierzystości korelowały także z gorszym skutkiem klinicznym” – w języku polskim nie ma takiego zwrotu jak „skutek kliniczny”

- „analiza predykcji ryzyka wskazała na istotnie zwiększone ryzyko progresji nowotworu przy wysokim poziomie ekspresji *HEATR1*, *SNRNP200*, *UCHL1* i *UHRF1*” – w języku polskim mówimy „analiza predykcyjna” albo „analiza ryzyka” (to dwa rodzaje analiz innych danych); należy też unikać dwukrotnego użycia tego samego słowa w jednym zdaniu (analiza ryzyka wskazała na ryzyko)

- „agresywny fenotyp związany ze stanem odróżnicowanym” – w języku polskim nie istnieje określenie „stan odróżnicowany” – jak prawidłowo nazywa się tak scharakteryzowany rak podstawnokomórkowy?

- „Zidentyfikowane białka (...) umożliwiają odnalezienie specyficznych perturbagenów o potencjale hamującym macierzystość.” – w języku polskim nie istnieje słowo „perturbagen” – jak zdanie to brzmiałoby w języku polskim?

- treści rycin w tym np. 1.2, 3.1 ze wstępu ani ryciny z wyników nie zostały przetłumaczone na język polski, ani w rycinie ani w opisie rycin nie znalazły się tłumaczenia na język polski. Wybierając obronę na podstawie tezy a nie cyklu publikacji wydaje się zasadnym zadbanie o dopracowanie tezy w języku macierzystym.

Uwaga organizacyjna: Opis metod zawiera eksperymenty wykonane przez osoby trzecie a nie przez doktorantkę, w tym: „Dane proteogenomiczne zawierające ekspresję mRNA, miRNA i białek oraz dane dotyczące metylacji DNA, zmiany liczby kopii (CNV) i fosforylacji białek zostały opracowane i znormalizowane przez członków CPTAC AWGs (ang. Analysis Working Groups) odpowiedzialnych za tę część pracy w projekcie CPTAC.” czy „ocena preparatów IHC została przeprowadzona przez dwóch wykwalifikowanych patomorfologów w konsultacji z trzecim patomorfologiem zapewniającym dokonanie niezależnej oceny w przypadku jakichkolwiek rozbieżności.” Zasadniczo tym teza różni się od artykułu zespołu iż opisuje się badania własne, a nie innych badaczy. Szczególnie zastanawiające jest iż w rozdziale wyników znajdują się obrazy z barwień immunohistochemicznych które wykonywał, jak wynika z opisu metod, zespół patologów a nie doktorantka. Rycina taka mogłaby znaleźć się we wspólnej publikacji, czy ewentualnie w

rozdziale metod, ale jej umieszczenie w rozdziale wyniki tezy wydaje się wątpliwe. W tej części powinny znaleźć się wykresy czy tabele z analiz czy obliczeń jakie prowadziła doktorantka. Ostatnia uwaga, także organizacyjna, dotyczy publikacji zespołu konsorcjum, z treści pracy trudno wnioskować jaką część badań które znajdują się w opisanej tezie doktorantka samodzielnie wykonała, w tym jak wyodrębnić je z publikacji wieloosrodkowej pt.: „[Deep learning integrates histopathology and proteogenomics at a pan-cancer level](#). Wang JM, Hong R, Demicco EG, Tan J, Lazcano R, Moreira AL, Li Y, Calinawan A, Razavian N, Schraink T, Gillette MA, Omenn GS, An E, Rodriguez H, Tsigos A, Ruggles KV, Ding L, Robles AI, Mani DR, Rodland KD, Lazar AJ, Liu W, Fenyö D; Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium. Cell Rep Med. 2023 Sep 19;4(9):101173. doi: 10.1016/j.xcrm.2023.101173. Epub 2023 Aug 14. PMID: 37582371” która posiada kilkudziesięciu autorów; lub też odwrotnie jaki jest udział innych autorów w pracy jeśli tak duża część wyników została opracowana przez jedną osobę i dlaczego doktorantka nie znalazła się w głównym składzie autorskim pracy a jedynie jako członek konsorcjum.

Mimo moich powyższych uwag należy w podsumowaniu zauważyć, że praca naukowa jest dobra i nowatorska. Ogromna uzyskana ilość danych została starannie przeanalizowana. Ciekawe są informacje o genach deregulowanych w konkretnych typach nowotworów. Doktorantka musiała opanować złożone techniki analizy danych związanych z badaniem, a analiza była przeprowadzona bardzo szeroko i dotyczyła wielu zagadnień klinicznych i molekularnych.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668). Zwracam się więc do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie pani mgr Anny Kołodziejczak-Gugłas do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

 Signed by /  
Podpisano przez:  
Anna Małgorzata  
Czarnecka  
Date / Data:  
2023-09-10 M.B.Z.

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich/Kości i Czerniaków,  
Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie-PIB  
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa  
Tel.: +48 22 546 2455  
E-mail: am.czarnecka@pib-nio.pl