

Warszawa, 20 września 2023

Dr hab. n med. Anna Szumera-Ciećkiewicz, prof. NIO-PIB
Zakład Patomorfologii Nowotworów
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
- Państwowy Instytut Badawczy
ul. W.K. Roentgena 5, 02-784 Warszawa

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Pani mgr Martyny Parol-Kulczyk

Temat rozprawy: „Znaczenie prognostyczne wybranych czynników tkankowych zaangażowanych w przejście epitheloidalno-mezenchymalne w raku prostaty”

Promotor: Prof. dr hab. Dariusz Grzanka

Recenzji pracy dokonałam zgodnie z uchwałą Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy z dnia 28.06.2023 r. powołującą mnie na recenzentkę powyższej pracy doktorskiej

I. Ocena formalna

Przedstawiona mi do recenzji praca została przygotowana w oparciu o cykl 3 anglojęzycznych publikacji oryginalnych.

Sam manuskrypt zawiera 103 strony zawierające następujące rozdziały:

1. Nota informacyjna wraz z wykazem publikacji składających się na rozprawę doktorską;
2. Wykaz stosowanych skrótów;
3. Ustrukturyzowane wprowadzenie;
4. Cele pracy doktorskiej;
5. Artykuły naukowe składające się na rozprawę doktorską;
6. Podsumowanie;
7. Wnioski;
8. Piśmiennictwo;
9. Oświadczenia współautorów publikacji naukowych włączonych do rozprawy doktorskiej;
10. Zgoda Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badań naukowych.

AP

II. Ocena merytoryczna

1. Nota informacyjna wraz z wykazem publikacji składających się na rozprawę doktorską
Autorka przedstawia wykaz trzech prac (1 praca pogładowa i metaanaliza, 2 prace oryginalne), na kanwie których powstała dysertacja. Łączna wartość punktacji jest znacząca i wynosi dla współczynnika IF 16.126, dla punktów MNSiW 300. We wszystkich pracach mgr Martyna Parol-Kulczyk jest pierwszą autorką prac.
2. Wykaz stosowanych skrótów został przedstawiony kompaktowo i w sposób właściwie uporządkowany, w kolejności alfabetycznej.
3. Ustrukturyzowane wprowadzenie jest najbardziej rozwiniętą częścią manuskryptu (14 stron). Mimo próby zawarcia wielu informacji ta część została opracowana chaotycznie; zawiera zarówno informacje wprowadzające w temat z piśmiennictwa jak i wyniki badań własnych. W pierwszym podrozdziale [3.1 Znaczenie przejścia epitelialno-mezenchymalnego w raku prostaty] zawarto głównie dane epidemiologiczne dotyczące raka prostaty, jego przeżywalności i bardzo ogólnikowe zdania korespondujące z tytułem. Szkoda, że Autorka nie przedstawiła kompletnych danych epidemiologicznych dla Polski (dostępne poprzez Krajowy Rejestr Nowotworów). We wprowadzeniu widoczne są nieliczne błędy edytorskie, zapożyczenia (np. anoikis, stemness), powtórzenia (np. „...niepełną ekspresję markerów epitelialnych i niepełną ekspresję markerów mezenchymalnych) czy elementy słowotwórstwa (np. quasi-mezenchymalnymi, kształtu fibroblastoidalnego). Niestety fragmentaryczne włączenie wyników badań własnych we wprowadzenie wpływa niekorzystnie na przejrzystość wstępu. Wyniki powiązane z dysertacją powinny znaleźć się w przede wszystkim podsumowaniu i wnioskach, jak również w streszczeniu polskojęzycznym i anglojęzycznym („Summary”). Manuskrypt nie zawiera obu streszczeń, ani streszczeń 3 artykułów będących podstawą dysertacji.
4. Doktorantka sformułowała tylko 3 cele pracy doktorskiej, w dużej mierze będące tłumaczeniem tytułów artykułów wchodzących w skład rozprawy doktorskiej. Szkoda, ponieważ prace mają nowatorski charakter, zawierają rozbudowane cele i ciekawe wyniki uwzględniające wieloaspektowe podejście do prezentowanej problematyki. Cel 3 „próba oceny zależności pomiędzy” powinien brzmieć „ocena zależności pomiędzy”.
5. Artykuły naukowe składające się na rozprawę doktorską stanowią 3 prace oryginalne, które ukazały się w renomowanych i recenzowanych czasopismach (Journal of Translational Medicine, Cytokine, PLoS ONE). Gratuluję Doktorance ciekawego i wartościowego dorobku. Poniżej, krótkie odniesienia po poszczególnych prac.

Ad/

- *“Systematic review and meta-analysis of the prognostic significance of microRNAs related to metastatic and EMT process among prostate cancer patients”*

To praca łącząca elementy pracy poglądowej z metaanalizą. W oparciu o zdefiniowane kryteria doboru włączono wyniki badań opublikowanych w języku angielskim w serwisach Pubmed, Scopus i Web of Science przed 8 sierpnia 2019 r. Do oceny zgodności między miRNA a obecnością przerzutów wykorzystano współczynniki ryzyka (HR) i 95% przedziały ufności (CI), a także całkowity wynik w skali Gleasona. Łącznie metaanalizę przeprowadzono w oparciu o 13 badań, obejmujących 1608 pacjentów z rakiem prostaty i w kontekście 15 cząsteczek miRNA. W pracy wyczerpująco omówiono związek między cechami kliniczno-patologicznymi raka prostaty a nieprawidłową ekspresją miRNA. Przeanalizowano także złożony mechanizm zaangażowania cząsteczek miRNA w indukcję i promocję mechanizmu przerzutowego raka prostaty. Warto podkreślić, iż piśmiennictwo w tej pracy obejmuje aż 181 pozycji, zawiera 7 złożonych rycin i 8 tabel.

- *„Prognostic significance of SDF-1 chemokine and its receptors CXCR4 and CXCR7 involved in EMT of prostate cancer”*

Jest to praca oryginalna mająca nowatorski charakter. Istnieją wyłącznie pojedyncze doniesienia dotyczące powyższego zagadnienia. Grupa badana obejmowała 50 pacjentów z rakiem prostaty; szkoda, że nie uzyskano zbilansowania grupy badanej pod względem przerzutów odległych – tylko 8% pacjentów w chwili rozpoznania było w stadium zaawansowania M1; ponadto autorom nie udało się przedstawić zależności profilu ekspresji ocenianych białek w kontekście przeżyć odległych co byłoby szczególnie wartościowe. Badania immunohistochemiczne wykonano na multibloczkach tkankowych; ocena została przeprowadzona przez dwóch niezależnych patomorfologów złożoną techniką półilościową „H-score”. Zgromadzono także kompletne dane będące częścią rutynowej oceny histopatologicznej w raku prostaty m.in. wynik w skali Gleasona, inwazję nerwów i naczyń, inwazję torebki prostaty, obecność zatorów z komórek raka. Wyniki obejmują szczegółową analizę profilu ekspresji wskazanych białek. Badanie potwierdziło, że chemokina SDF-1 i jej receptory, CXCR4 i CXCR7, mogą uczestniczyć w inicjacji powstawania przerzutów i procesie EMT.

- *“Clinicopathological significance of the EMT-related proteins and their interrelationships in prostate cancer. An immunohistochemical study”*

W tej pracy oryginalnej w grupie 85 pacjentów przeprowadzono analizę immunohistochemiczną (ponownie dwóch niezależnych, doświadczonych patomorfologów) profilu ekspresji białek MIF, SOX-4, β -kateniny i E-kadheryny; podobnie jak w poprzedniej pracy wykorzystano technikę multibloczków tkankowych. Stwierdzono istotną statystycznie korelację całkowitej ekspresji β -kateniny zarówno z przerzutami do węzłów chłonnych ($p < 0,001$), jak i obecnością angioinwazji ($p =$

0,012). Błonowa ekspresja β -kateniny była powiązana z występowaniem odległych przerzutów ($p = 0,021$). Z kolei jądrowa ekspresja MIF korelowała z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych ($p = 0,003$). Wykazano dodatnie korelacje pomiędzy poziomami ekspresji całkowitej β -kateniny a poziomem ekspresji jądrowego białka SOX-4 ($r = 0,27$; $p < 0,05$) oraz ujemną korelację ekspresji β -kateniny z poziomem ekspresji jądrowej ekspresji białka MIF ($r = -0,23$; $p < 0,05$). Autorzy podkreślają, iż zarówno MIF jak i β -katenina mogą brać udział w rozwoju przerzutów do węzłów chłonnych, a tym samym wpływać na rozprzestrzenianie się raka prostaty. Moim zdaniem, wnioski z tej pracy powinny zostać szerzej włączone do podsumowania i wniosków w niniejszej dysertacji.

Na wyróżnienie, we wszystkich trzech pracach, zasługują przeprowadzone szczegółowe analizy statystyczne, udokumentowane licznymi tabelami i rycinami.

6. Podsumowanie powyższych trzech, wartościowych merytorycznie prac zawiera wyłącznie jedną stronę informacji ogólnych, bez odnośników do wyników prac własnych. Wydaje się, że tego typu dane pasują bardziej do wprowadzenia i tak naprawdę niepotrzebnie umniejszają wartość wykonanego ogromu pracy.
7. Doktorantka określiła wyłącznie 4 wnioski. Ich brzmienie zostało każdorazowo sformułowane w trybie przypuszczającym („... miRNA mogą stanowić potencjalne czynniki prognozujące...”, „...MIF może być potencjalnym czynnikiem prognozującym zaawansowanie...”, „...mogą być niezależnymi czynnikami prognozującymi...”, „...może stanowić wartościowe narzędzie prognostyczne...”) pasującym raczej to stawiania tez i określania celów. „Może stanowić” ale czy „stanowi”? Wnioski powinny zapewniać jednoznaczną odpowiedź na powyższe pytania. Ponadto wnioski 1 i 4 mają charakter ogólny i częściowo się nakładają.
8. Piśmiennictwo zostało prawidłowo dobrane, zawiera aktualne prace o istotnym znaczeniu.
9. Oświadczenia współautorów publikacji naukowych włączonych do rozprawy doktorskiej są kompletne. Pozostaje pytanie o wkład własny Doktorantki w wykonane prace (współautorzy zadeklarowali opracowanie statystyczne uzyskanych wyników, optymalizację i przeprowadzenie reakcji immunohistochemicznych, ocenę morfometryczną preparatów mikroskopowych barwionych immunohistochemicznie)?
10. Dołączono właściwą zgodę Komisji Bioetycznej nr KB 248/2019 na przeprowadzenie badań naukowych.

III. Wniosek końcowy

Przedstawiona mi do oceny praca jest oryginalnym doniesieniem naukowym obejmującym charakterystykę i znaczenie mikroRNA wraz profilem ekspresji wybranych markerów tkankowych zaangażowanych w przejście epitelialno-mezenchymalne w raku prostaty. Mgr Martyna Parol-Kulczyk wykazała wysoki, niemal ekspercki poziom znajomości powyższego zagadnienia. Wiele przedstawionych w niniejszej recenzji uwag ma charakter wyłącznie doradczy i nie umniejsza wartości poznawczej pracy.

Stwierdzam, że rozprawa pt. „*Znaczenie prognostyczne wybranych czynników tkankowych zaangażowanych w przejście epiteloidalno-mezenchymalne w raku prostaty*” **spełnia** wymogi formalne stawiane pracom na stopień naukowy doktora nauk medycznych.

Zwracam się więc z wnioskiem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy o dopuszczenie mgr Martynty Parol-Kulczyk do dalszych etapów postępowania w przewodzie doktorskim.



Anna Szumera-Ciećkiewicz