



INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ
IM. LUDWIKA HIRSZFELDA
POLSKIEJ AKADEMII NAUK
Centrum Doskonałości : IMMUNE

Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław, POLSKA

Telefon: (+48-71) 337 11 72, (+48-71) 370 99 30 Fax: (+48-71) 337 21 71
www.iitd.pan.wroc.pl

INSTYTUT IMMUNOLOGII
I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ
im. Ludwika Hirsztfelda
Polskiej Akademii Nauk
ZAKŁAD TERAPII DOŚWIADCZALNEJ
LABORATORIUM IMMUNOPATOLOGII
53-114 Wrocław, ul. Rudolfa Weigla 12
NIP: 896-000-56-96

uniwersytet medyczny
we Wrocławiu



RPW/146/2024 P
Data:2024-01-03

Wrocław, dnia 20.11.2023 r.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCIPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	04-01-2024
L. dz. RN-BM/	23

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. Stanisława Artura Supplitta

**pt. „Analiza transkryptomu w komórkach raka piersi –
poszukiwanie markerów prognostycznych w pacjentek z różną
odpowiedzią na leczenie”**

wykonanej w
Katedrze i Zakładzie Genetyki
Uniwersytetu Medycznego im Piastów Śląskich we Wrocławiu

pod opieką:

Promotor: dr hab. Izabeli Łacmańskiej

Promotora pomocniczego: dr Pawła Karpińskiego

OCENA METODOLOGICZNA I FORMALNA PRACY

Ocena formalna

Przedstawiona do recenzji dysertacja lek. Stanisława Artura Supplitta ma postać monografii i posiada tradycyjny układ: na 101 stronach zawiera spis treści, 17 rozdziałów, opatrzona jest wykazem skrótów, zakończona - podsumowaniem, wnioskami, streszczeniami w języku polskim i angielskim, wykazem piśmiennictwa (259 pozycji) oraz wykazem tabel, rycin i schematów. Cztery ryciny, 6 tabel oraz 1 schemat są dobrej jakości i odpowiednio ilustrują przedstawione przez Autora wyniki i zagadnienia.

Wstęp zawarty jest na 38 stronach i obejmuje 6 podrozdziałów. Jest napisany przejrzysto, zawiera podstawowe, szczegółowo i precyzyjnie opracowane informacje

VIDI:
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCIPLINY NAUKI MEDYCZNE
prof. dr hab. Agnieszka Halon



dotyczące badanego tematu. Tak dogłębna analiza wskazuje na biegłą znajomość i swobodne poruszanie się Doktoranta w zagadnieniach dotyczących pracy doktorskiej.

Następna strona zawiera spisane Cele pracy. Jedną stroną Autor poświęcił charakterystyce grupy badanej. Na kolejnych 15 stronach Autor szczegółowo opisał Materiały i metody, gdzie przedstawił wykorzystany warsztat molekularny i statystyczny oraz kliniczny - plan leczenia pacjentek i projekt badania. Na kolejnych 9 stronach w Rozdziale 10 sprawozdaje wyniki badań posługując się rycinami i tabelami czytelnie ilustrującymi uzyskane dane.

Dyskusja spisana jest na 7 stronach – jest oparta o najnowsze doniesienia naukowe. Podobnie jak wstęp pracy jest merytoryczna. Następnie Autor prezentuje na kolejnych stronach Podsumowanie, Wnioski oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Oceniana dysertacja opatrzone jest obszernym piśmiennictwem obejmującym 259 aktualnych pozycji literaturowych tematycznie odpowiadające badanemu zagadnieniu jak i dyskutowanej dyscyplinie. Podsumowując - układ i podział pracy są prawidłowe dla monografii wymaganej dla postępowania doktorskiego.

Poprawność formułowania problemów, hipotez, założeń badawczych

Doktorant precyzuje założenia i cel pracy – główny i dodatkowy, jednoznacznie i rzeczowo.

Autor, opierając się na dostępnych danych literaturowych sformułował główny cel badania którym było określenie zależności kliniczno-molekularnych u wybranych grup pacjentek z rakiem piersi i wyłonienie grup genowych (z wykorzystaniem metody NGS RNA-seq), których zaburzona ekspresja może przyczynić się do zmiennych odpowiedzi na stosowane leczenie.

Dodatkowym celem w recenzowanej dysertacji było wytypowanie genów mogących stanowić potencjalny panel prognostyczno-diagnostyczny użyteczny w podejmowaniu decyzji klinicznych w leczeniu raka piersi.

Przedstawiony wyżej cel badań będących przedmiotem ocenianej dysertacji precyzyjnie wyznacza ramy obszaru badawczego. Cel został sformułowany poprawnie - precyzyjnie określa istotę podjętego problemu, warsztat badawczy oraz przewidywane rezultaty.

Trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętność ich zastosowania

Założenia i metodyka pracy zarówno w sferze technik molekularnych jak i analiz statystycznych nie budzą zastrzeżeń. Warsztat technik molekularnych jest wyważony, zapewnia uzyskanie jednoznacznych wyników przy przyjętych metodach walidacji i weryfikacji. Podobnie, warsztat technik statystycznych jest prawidłowy. Świadczy o dużej wiedzy Doktoranta oraz odpowiedzialności naukowej.



Dane biologiczno-doświadczalne są starannie udokumentowane i opisane. Wnioski są jednoznaczną odpowiedzią na ustalone cele pracy, są wyważone i wynikają z przeprowadzonych badań, otrzymanych wyników i ich analizy.

Dobór piśmiennictwa, umiejętność wykorzystywania źródeł

Piśmiennictwo obejmuje 259 pozycji bezpośrednio związanych z tematyką pracy - są właściwie dobrane i odpowiednio cytowane. Autor poprawnie prezentuje swoje poglądy oraz jest w stanie sprawnie je wspierać posługując się wynikami badań własnych oraz piśmiennictwem.

OCENA MERYTORYCZNA PRACY

Temat pracy, trafność podjętej problematyki badawczej i jej oryginalność

Dzięki dynamicznemu rozwojowi genetyki, rośnie poziom wiedzy o biologii nowotworów. Terapia celowana molekularnie (personalizowana) stanowi niezwykle obiecującą formę terapii onkologicznej, z którą wiąże się współcześnie szczególnie nadzieje w zakresie poprawy skuteczności leczenia oraz wydłużenia długości całkowitego przeżycia u pacjentów z rozpoznaniem raka. Leczenie celowane nowotworów wpisuje się w ramy tzw. medycyny personalizowanej, a więc takiej, która oparta jest na znajomości patogenezы molekularnej zmian u pojedynczego pacjenta, co pozwala na optymalizację i indywidualizację leczenia. Głównym narzędziem medycyny personalizowanej jest wykorzystanie nowoczesnych, molekularnych metod diagnostycznych, których celem jest optymalne dopasowanie właściwego leku, w odpowiedniej dawce, w oparciu o specyficzne cechy danej jednostki chorobowej. Warto podkreślić, że dynamiczny rozwój tego innowacyjnego podejścia terapeutycznego jest bezpośrednio związany z szybko rozwijającym się postępowaniem badań nad genetyką człowieka. Personalizacja leczenia to przede wszystkim szerokie rozumienie schorzenia, innowacyjna strategia i nowy sposób postępowania. W praktyce onkologicznej jest to związane z wydzieleniem grup pacjentów posiadających podobne cechy molekularne, bazujące na oznaczaniu specyficznych biomarkerów guza oraz zastosowaniu u tych chorych odpowiednio dobranej terapii. Terapie personalizowane, ze względu na ich innowacyjność, dynamiczny rozwój oraz ogromne znaczenie dla wyników leczenia, są elementem szeregu dyskusji. Według definicji ustanowionej przez Narodowy Instytut Raka (*National Cancer Institute*, USA) biomarkery nowotworowe są biologicznymi molekułami, np. genami lub białkami występującymi w tkankach lub krwi, które są oznaką normalnego albo nieprawidłowego procesu, lub też uwarunkowaniem choroby. Niektóre biomarkery informują o agresywności nowotworu i określają rokowanie dla pacjenta, natomiast inne wskazują na obecność lub brak cech bezpośrednio określających działanie



INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ
IM. LUDWIKA HIRSZFELDA
POLSKIEJ AKADEMII NAUK

Centrum Doskonałości : IMMUNE

Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław, POLSKA

Telefon: (+48-71) 337 11 72, (+48-71) 370 99 30 Fax: (+48-71) 337 21 71

www.iitd.pan.wroc.pl

poszczególnych leków. Oznaczenie szeregu biomarkerów pozwala na opracowanie molekularnego profilu guza, czyli jego niepowtarzalnych cech, co w konsekwencji umożliwia dobór najbardziej optymalnej dla pacjenta opcji leczenia. Badanie specyficznych biomarkerów może być także wykorzystywane do monitorowania przebiegu choroby oraz do oceny skuteczności stosowanej terapii.

Tak więc, w dobie dynamicznego rozwoju terapii ukierunkowanych molekularnie w onkologii poznanie zaburzeń molekularnych charakterystycznych dla raka piersi, będącego przedmiotem badań Doktoranta, stanowi racjonalny sposób personalizacji terapii. Niestety, heterogenność biologiczna i jednocześnie występowanie wielu różnorodnych zaburzeń genetycznych wciąż wymagają zaawansowanych badań naukowych i klinicznych.

Dlatego też obrany przez Autora cel recenzowanej rozprawy doktorskiej jest zgodny z obecnym trendem molekularnego profilowania wielogenowego nowotworu pozwalającego osiągnąć zadowalającą wartość nie tylko diagnostyczną ale i prognostyczną i/lub predykcyjną. Implikacją kliniczną badań Doktoranta jest niezaprzeczalnie potencjalne wykorzystanie paneli prognostycznych i predykcyjnych w praktyce klinicznej i przede wszystkim wpływ na poprawę jakości leczenia pacjentów w rakiem piersi.

Uzyskane przez Doktoranta wyniki – wskazanie konkretnego profilu transkrypcyjnego istotnie nadekspresjonowanego w badanej chorobie wskazują jednoznacznie zasadność badań mających na celu określenie indywidualnych profili molekularnych nie tylko danego nowotworu ale również osobniczego danego pacjenta. Wskazują na to wyniki uzyskane przez Doktoranta mówiące o zróżnicowanym profilu molekularnym w obrębie tego samego podtypu histologicznego raka piersi. Jednocześnie Autor wykazał, iż stratyfikacja pacjentów pod kątem rozpoznania histopatologicznego jak i molekularnego klinicznie przekładała się z zbliżoną odpowiedzią na zastosowane leczenie. Powyższe obserwacje generują jednakże dalsze pytania wymagające dalszych badań celem uzyskania odpowiedzi.

Podsumowując, wykazane w niniejszej pracy doktorskiej potrzeba profilowania molekularnego raka wydaje się mieć fundamentalne znaczenie predykcyjne i prognostyczne dla pacjentów z rozpoznaniem TNBC. Warte podkreślenia są obserwacje poczynione przez Autora po raz pierwszy, wcześniej nie opisywane przez inne zespoły, jednak do potwierdzenia ich znaczenia niezbędne są dalsze badania na większej grupie pacjentów.

Prowadzona przez Doktoranta krytyczna polemika badań własnych z dostępnymi danymi literaturowymi pozwala na wskazanie przez Doktoranta ograniczeń badań własnych i otrzymanych wyników. Dyskusja jest rzeczowa i dojrzała, Autor dostrzega spójności jak i różnice własnych obserwacji z dyskutowanymi badaniami. Mocną stroną badań przeprowadzonych w ramach prezentowanej rozprawy jest dobrze zaplanowane badanie, wnikliwe zapoznanie się z dostępną wiedzą naukową w poruszanej tematyce oraz dbałość o precyzyjny warsztat naukowo-badawczy czym Autor prezentuje dojrzałość naukową. Świadczy to o dobrym przygotowaniu Doktoranta do tematyki pracy doktorskiej, przemyślanym i krytycznym planowaniu badania, skrupulatnej analizie dostępnych danych literaturowych.



Dlatego też wysoko oceniam dojrzały wybór tematu pracy doktorskiej jak i warsztatu badawczego oraz krytyczną analizę otrzymanych wyników przez lek. Stanisława Artura Supplitta. Zdobyta wiedza niezaprzeczalnie znajdzie implikacje w zawodowych dokonaniach Stanisława Artura Supplitta. Podjęcie tematu badawczego będącego tematem niniejszej dysertacji zaowocowało oryginalnymi i ciekawymi wynikami naukowymi istotnie wzbogacającymi wiedzę naukową w dyscyplinie.

Uzyskane rezultaty i ich znaczenie dla nauki i praktyki

W wyniku przeprowadzonych badań i analizy wyników Doktorant sformułował 3 wnioski będące jednoznaczną odpowiedzią na ustalony cel pracy:

1. Wśród pacjentek z rozpoznaniem tego samego podtypu histopatologicznego raka piersi – TNBC, obserwuje się różne profile ekspresji grup genowych.
2. W grupie pacjentek z takim samym rozpoznaniem histopatologicznym raka piersi i podobnym profilem ekspresji genowej istnieje podobna odpowiedź na zastosowane leczenie.
3. W grupie pacjentek o różnej odpowiedzi na leczenie, wyróżnia się grupy genów wykazujących odmienny, statystycznie istotny poziom ekspresji.

Podsumowując wyniki przeprowadzonych badań, lek. Stanisław Artur Supplitt w pełni uzyskał odpowiedzi na założony cel badawczy będący podstawą badań objętych tematem niniejszego doktoratu, a przeprowadzone badania stanowią oryginalne osiągnięcie Doktoranta. Dane kliniczno-doświadczalne są starannie udokumentowane i opisane. Prezentowane w ocenianej dysertacji oryginalne osiągnięcie naukowe lek. Stanisława Artura Supplitta stanowi istotny wkład w dotychczasową wiedzę naukową dotyczącą patomechanizmu raka piersi. Dostrzegalną, praktyczną implikacją kliniczną osiągnięć naukowych Doktoranta opisanych w recenzowanej dysertacji jest możliwość i konieczność uwzględnienia profilowania molekularnego w precyzyjnej diagnostyce, monitorowaniu jak i w opracowaniu zindywidualizowanych celowanych schematów terapeutycznych co w konsekwencji pozwoli na zastosowanie nowoczesnych leków celowanych molekularnie.

Podsumowując, wyniki opisane w recenzowanej rozprawie doktorskiej stanowią znaczący wkład w dotychczasową wiedzę naukową i medyczną dotyczącą raka piersi i są niezwykle istotne z punktu widzenia poznawczego i aplikacyjnego, gdyż otwierają perspektywy praktycznego zastosowania zarówno w diagnostyce, terapii jak i monitorowaniu omawianej choroby. Rozprawa wskazuje indywidualny wkład Kandydata zarówno w tworzeniu koncepcji, wykonywaniu części badawczej, opracowaniu i interpretacji wyników ocenianej pracy.

Poprawność językowa, stylistyczna i interpunkcyjna



INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ
IM. LUDWIKA HIRSZFELDA
POLSKIEJ AKADEMII NAUK
Centrum Doskonałości : IMMUNE

Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław, POLSKA
Telefon: (+48-71) 337 11 72, (+48-71) 370 99 30 Fax: (+48-71) 337 21 71
www.iitd.pan.wroc.pl

Rozprawa doktorska napisana jest poprawnym językiem z użyciem prawidłowej stylistyki i terminologii. Wartość merytoryczna dysertacji idzie w parze z umiejętnością argumentacji i polemiki. Edycja pracy jest prawidłowa i bardzo staranna.

UWAGI I PROPOZYCJE

Po wnikliwej lekturze dysertacji lek. Stanisława Artura Supplitta oceniam ją bardzo wysoko. Jest to obszerne i samodzielne opracowanie i rozwiązanie oryginalnego zagadnienia naukowego przy użyciu nowoczesnych metod i jest dowodem umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

PODSUMOWANIE

Badanie dotyczy ważnego zagadnienia i jest ważnym głosem w dyskusji na temat czynników zaangażowanych w patomechanizm raka piersi.

Uzyskane wyniki stanowią doskonałą podstawę do szeregu publikacji naukowych w renomowanych czasopismach naukowych o zasięgu ogólnosiwiatowym jak i dalszych badań w ramach zaawansowanych projektów naukowych, zarówno w sferze badań podstawowych, klinicznych oraz wdrożeniowych.

Dlatego też, zdaniem Recenzenta, oceniana dysertacja lek. Stanisława Artura Supplitta pt. „Analiza transkryptomu w komórkach raka piersi – poszukiwanie markerów prognostycznych w pacjentek z różną odpowiedzią na leczenie” wykonana w Katedrze i Zakładzie Genetyki Uniwersytetu Medycznego im Piastów Śląskich we Wrocławiu pod opieką Promotor dr hab. Izabeli Łączmańskiej oraz Promotora pomocniczego dr Pawła Karpińskiego spełnia kryteria przypisane rozprawom na stopień naukowy doktora określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668).

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną lek. Stanisława Artura Supplitta we wskazanej dyscyplinie naukowej oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Przedmiotem rozprawy jest oryginalne rozwiązanie problemu naukowego a indywidualny wkład Kandydata w powstanie tej pracy jest wystarczający i udokumentowany.

Dlatego zwracam się do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Stanisława Artura Supplitta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto, stawiam wniosek o wyróżnienie niniejszej rozprawy doktorskiej przez Wysoką Radę Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu za rzetelne opracowanie ważnego tematu badawczego.