



HIRSZFELD INSTITUTE OF IMMUNOLOGY
AND EXPERIMENTAL THERAPY,
POLISH ACADEMY OF SCIENCES

Centre of Excellence: IMMUNE

Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław, POLAND

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

Wah
m. Podniebnie Ob.
Prof. dr hab. Małgorzata Portnowska-Okalka

Dr hab. Łukasz Łaczmański, prof. nadzw. IITD PAN
Laboratorium Genomiki i Bioinformatyki IITD PAN

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
BIURO RADY DOKTORACKIEJ
NAUKI MEDYCZNE

wpl. dnia 10-04-2024

L. dz. RN-BM/ 655

Wrocław, dnia 14.04.2024

Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu

RPW/6595/2024 P
Data: 2024-04-18

Ocena rozprawy doktorskiej mgr Natalii Jamrozik

„Analiza białek szlaku COX-2/PGE₂ w raku jelita grubego” wykonanej pod opieką prof. dr
hab. Małgorzaty Krzystek-Korpackiej.

Choroby nowotworowe są drugą, po chorobach układu sercowo-naczyniowego, przyczyną zgonów na świecie. W dodatku rak jelita grubego jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych. Szczególnie narażone są osoby z polipami, nieswoistym zapaleniem jelit oraz obciążone dziedzicznie. Rak jelita grubego stanowi poważny problem zarówno medyczny jak i społeczny. Jego diagnostyka jest trudna dla pacjenta dlatego często jest wykrywany na zaawansowanym etapie. Obecnie badania nad tym nowotworem skupiają się na poszukiwaniu markerów diagnostycznych oraz nowych potencjalnych celów terapeutycznych.

W tą tematykę wpisuje się oceniana rozprawa doktorska. Ma ona typowy układ, powszechnie stosowany w pracach eksperymentalnych. Zawiera teoretyczny wstęp wprowadzający nas w tematykę, zakończony zwięzłym przedstawieniem celów pracy, dokładnie opisane materiały i metody, wyniki oraz dyskusję. W rozprawie doktorskiej mgr Natalia Jamrozik zacytowała 95 artykułów badawczych, z których 47 (ok 49%) zostało opublikowanych w ostatnich 5 latach.

Pierwsza, teoretyczna część rozprawy doktorskiej składa się z dwóch rozdziałów opisujących: krótkie wprowadzenie dotyczące epidemiologii, diagnostyki raka jelita grubego oraz niesteroidowe leki zapalne wraz ze szlakiem COX2/PGE₂. Taki układ wstępu wprowadza czytelnika w tematykę rozprawy. Zrozumienie tematyki ułatwiają umieszczone ryciny, które pokazują graficzną interpretację opisywanych mechanizmów. Drobne potknięcia językowe, wynikające prawdopodobnie z tłumaczenia sformułowań anglojęzycznych nie wpływają ocenę tej merytorycznej części pracy. Wstęp został zakończonym zwięzłym przedstawieniem celu rozprawy.

W kolejnej, doświadczalnej części rozprawy doktorskiej Pani mgr Natalia Jamrozik opisała wykorzystane w pracy materiały i metody. Rozdział ten został napisany w sposób przejrzysty i zrozumiały. Metody zostały poprawnie dobrane do planowanych badań i bardzo dobrze opisane. Doktorantka jednakże nie ustrzegła się błędów i nieścisłości o które z obowiązku recenzenta muszę zapytać:



1. Niepokój budzi duża różnica mediany wieku w grupie badanej oraz w grupie kontrolnej. Czy w związku z tym zostały zastosowane metody korekty w celu poprawy analizy wyników?
2. Niezbyt ściśle zostały nazwane podrozdziały dotyczące analizy ekspresji genów oraz analizy zawartości białek czyli odpowiednio „Traskryptomika” i „Proteomika”. Nazwy te sugerują zastosowanie technik omicznych w analizie. Tymczasem doktorantka skupiła się na analizie ekspresji dziewięciu genów metodą realtimePCR oraz identyfikacji obecności kilku białek metodą immunoblotingu.
3. Podczas opisywania walidacji próbek zawierających wyizolowane RNA, Doktorantka wyznaczyła współczynniki absorpcji 260/280 nm oraz 260/230 nm, natomiast zabrakło podania wartości granicznych tych współczynników.

Na zakończenie omawiania tej części pracy mam pytanie dotyczące tabeli V: czym Doktorantka się kierowała wybierając badane związki i ich analogi?

W kolejnej części, doświadczalnej Doktorantka opisuje otrzymane wyniki. Zostały one przedstawione na 65 stronach zawierających 44 wykresy oraz 19 tabel. Skrótowy tekst w bardzo zwięzły ale wyczerpujący sposób komentuje otrzymane wyniki. Ta część została napisana bardzo przejrzysto co znacznie ułatwiło jej analizę. Liczne wykresy i tabele doskonale obrazują ogrom pracy, którą wykonała Doktorantka. Moją wątpliwość budzi jednak zastosowanie testu Spearmana do analizy korelacji poziomów ekspresji wybranych genów ze stopniem zaawansowania choroby. Należy podkreślić, że TNM nie jest wartością ciągłą ani liniową i trudno w tym przypadku mówić o korelacji. Zalecałbym zastosowanie testów umożliwiających porównanie wartości ekspresji w poszczególnych grupach chorych o różnym stopniu zaawansowania nowotworu (jak np. Kruskala-Wallisa). Z uwag krytycznych należy wskazać, że Doktorantka przy ocenie zależności posługiwała się jedynie wartością p . Natomiast powinna przedstawić również wartości testów. Ta informacja znacznie ułatwiłaby analizę danych przez recenzenta.

Rozprawę Doktorską wieńczy 7 stronicowa Dyskusja, zakończona trzema głównymi wnioskami oraz 18 wnioskami pobocznymi, w której Doktorantka odnosi się do uzyskanych wyników w aspekcie doniesień literaturowych. Ta część została bardzo dobrze napisana. Choć mam tu zastrzeżenia do sformułowania, cytuję: „W pierwszej części pracy podjęłam się scharakteryzowania zmian właśnie na poziomie transkryptomu z przełożeniem na metabolom...”. Tymczasem Doktorantka w swej pracy, jak pisałem wcześniej, nie wykonała analizy transkryptomu a jedynie analizę poziomów ekspresji kilku wybranych genów. Praca badawcza wymaga precyzji również w momencie opisywania i komentowania wyników.



HIRSZFELD INSTITUTE OF IMMUNOLOGY
AND EXPERIMENTAL THERAPY,
POLISH ACADEMY OF SCIENCES

Centre of Excellence: IMMUNE

Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław, POLAND

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

www.iitd.pan.wroc.pl

Na zakończenie warto wspomnieć o bardzo dobrze przygotowanym spisie rysunków, tabel i wykresów. Pozwoliło to na łatwiejszą i wygodniejszą analizę manuskryptu.

Po wnikliwym zapoznaniu się z rozprawą doktorską Pani mgr Natalii Jamrozik uważam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska zawiera oryginalne, bardzo ciekawe wyniki i spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668). Wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich o dopuszczenie Pani mgr Natalii Jamrozik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. Łukasz Ładziński

Kierownik Laboratorium
Genomiki i Bioinformatyki

