

Szczecin, 28.10.2022 r.

**Ocena rozprawy doktorskiej mgr Anny Erol „Transcriptomic analysis of High- Grade Serous Ovarian Cancer uncovers molecular markers with potential use in therapy or diagnosis”.**

Od wielu lat nowotwory złośliwe jajnika w tym rak jajnika jest przedmiotem intensywnych badań naukowych i klinicznych. Poznane zostało wiele ważnych patogenetycznie elementów rozwoju i progresji nowotworów. Naukowcy wciąż pracują nad nowymi sposobami leczenia. Nadal jednak fascynujący jest fenomen tego nowotworu w zakresie skąpo objawowego początku rozwoju choroby oraz niespecyficznego symptomatologii co powoduje późne rozpoznania, dlatego też rak jajnika nazywany jest przez niektórych naukowców cichym zabójcą. Ze względu na istotny brak poprawy wyników leczenia poszukuje się wciąż nowych aspektów medycznych, aby dokonać najlepszego wyboru sposobu leczenia i zastosować terapię spersonalizowaną uwzględniającą indywidualne cechy pacjenta oraz właściwości biologiczne guza. Być może kluczem do wyjaśnienia tych nieodgadnionych jeszcze do końca zjawisk jest bardziej dokładne poznanie mechanizmów molekularnych regulujących cykl komórkowy oraz metabolizm komórek prawidłowej oraz patologicznej tkanki jajnika.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska mgr Anny Erol „Poszukiwanie molekularnych markerów terapeutyczno-diagnostycznych opartych o transkryptomoczną analizę niskozróżnicowanego surowiczego raka nowotworu jajnika” wpisuje się w te nowoczesne trendy badawczej tematyki poprawiającej zrozumienie molekularnej dysregulacji tych nowotworów. Ponadto wyniki badań doktorantki wnoszą istotne obserwacje, które wydają się mieć przełożenie kliniczne. Wybór tematu badawczego oraz sposób jego realizacji jest bardzo ciekawy i świadczy o głębokim zrozumieniu tego problemu. Na uwagę zasługuje fakt, iż środki pozyskane na przeprowadzenie badań do tej rozprawy doktorskiej pochodzą z grantu Europejskiego Horyzont No 754432.

Praca ma prawidłowy układ wzorowany na dobrych standardach obowiązujących przez wiele lat dla dysertacji i składa się z wstępu, głównych założeń, celu pracy, materiału badawczego, metodologii, wyników, dyskusji i wniosków. Ponadto do rozprawy doktorskiej dołączone



RPW/22731/2022  
Data: 2022-11-14  
UMB

zostały streszczenia w języku angielskim i polskim, spis treści, podziękowania, omówienie skąd zostały pozyskane środki na badania molekularne, wyjaśnienie skrótów, spis tabel i rycin, piśmiennictwo, podsumowanie, dodatkowe materiały oraz sprecyzowanie dalszych planów naukowych. Taka zwięzła, rzeczowa prezentacja dysertacji nie obejmująca jednocześnie wszystkie aspekty rozprawy doktorskiej w mojej ocenie zasługuje na wyróżnienie.

Doktorantka przedstawiła jeden cel główny oraz 4 cele pomocnicze (szczegółowe), które są sformułowane jasno i precyzyjnie.

Całe badanie zostało szczegółowo zaprojektowane przez Panią mgr. Anne Erol. Grupa badana jest tak samo liczna jak grupa kontrolna co stwarza możliwości dokładnej interpretacji statystycznej wyników. W sekcji materiał i metody będącej trzecim rozdziałem dysertacji przedstawiła doktorantka szczegółową charakterystykę pacjentek. Pacjentki z grupy badanej, w 90% przypadków miały wysoki stopień zaawansowania nowotworu, co jest odzwierciedleniem późnego wykrywania raka jajnika. Metodyka pracy jest opisana bardzo szczegółowo. Oceniane sekwencjonowanie poszczególnych RNA: mRNA, niekodujące długie RNA i mikroRNA pod względem jakości odbywały się zgodnie z wytycznymi producenta dla poszczególnych kitów. Również szczegółowo jest przedstawiona ścieżka wyodrębnienia czynników transkrypcyjnych z listy wysoko cytowanych publikacji. Do podstawowych obliczeń statystycznych (po zidentyfikowaniu genów) służących wyodrębnienia grup leków celowanych dla HGSOC został użyty nieparametryczny test Kolmogorov-Smirnova.

W rozdziale Wyniki autorka opisała szczegółowo obserwacje swoich badań. Omówienie wyników zredagowane jest starannie i napisane poprawnym językiem. Bardzo pozytywnie oceniam merytoryczną wartość przeprowadzonych badań. Tabele są zwięzłe i przejrzyste a ryciny wyraziste i dobrze przemyślane. Opisy dotyczące rycin są szczegółowe i ułatwiają czytelnikowi dokładne przeanalizowanie i zrozumienie rycin.

Na podkreślenie zasługuje bardzo dobrze prezentująca się chronologia wyników, która ułatwia ich interpretację czytelnikowi. Podsumowującym i bardzo klarownym wykresem jest rycina 7, która ukazuje mapę wszystkich zidentyfikowanych potencjalnych leków (w szczególności inhibitorów), w zależności od blokowanych szlaków. Wyodrębniono dwa

kluczowe związki, które w rycinie zaznaczono na czerwono, będące inhibitorami szlaku kinazy 3 fosfoinozytydowej (PI3K).

Rozdział Dyskusja stanowi przegląd literatury poświęconej analizowanej tematyce. W tej części doktorantka porównała uzyskane przez siebie wyniki z dostępnymi w aktualnym piśmiennictwie, wykazując jego bardzo dobra znajomość. Opinie doktorantki formułowane są ostrożnie, co świadczy o pragmatycznym i rzetelnym podejściu do badań naukowych. Autorka przedstawia swoje wyniki w różnych aspektach starając się jak najlepiej porównać prowadzone przez siebie badania z danymi z literatury. Wywód naukowy tworzy logiczna i spójną całość. Autorka wykorzystwała 153 pozycje piśmiennictwa. Należy podkreślić fakt, iż dobór literatury dotyczy najnowszych doniesień anglojęzycznych z ostatniej dekady. Dyskutowane wyniki innych autorów interpretowane są prawidłowo i logicznie porównywane z rezultatami badań doktorantki.

Wnioski jako podsumowanie pracy odpowiadają założonym celom i i są sformułowane precyzyjnie. Doktorantka postawiła cel główny oraz 4 cele szczegółowe na które odpowiedziała wyczerpująco redagując wnioski.

Podsumowując pragnę podkreślić, iż praca jest oryginalnym osiągnięciem Doktorantki i powinna inspirować do dalszych badań. Recenzowana dysertacja posiada istotny aspekt poznawczy i kliniczny, co skłania mnie do wnioskowania o jej wyróżnienie.

Autorka wykazała umiejętność zaprojektowania i przeprowadzenia badań naukowych. Recenzowana rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j.Dz.U. z 2022 r. poz. 574)

Uprzejmie wnoszę do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie mgr Anny Erol do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



dr hab. n. med. Aneta Cymbaluk-Płaska  
specjalista  
ginekolog położnik, ginekolog onkolog  
1785301

Szczecin, 28.10.2022 r.

**Assessment of the doctoral dissertation by Anna Erol „Transcriptomic analysis of High-Grade Serous Ovarian Cancer uncovers molecular markers with potential use in therapy or diagnosis”.**

For many years, ovary malignant neoplasms, including ovarian cancer, have been the subject of intensive scientific and clinical research. Many pathogenetically important elements of cancer development and progression have been discovered. Scientists are still working on new treatments. However, the phenomenon of this cancer is still fascinating in terms of the poorly symptomatic beginning of the disease development and nonspecific symptomatology, which causes late diagnosis, and why ovarian cancer is called by some scientists a silent killer. Due to the significant lack of improvement in treatment results, new medical aspects are constantly searched for in order to make the best choice of treatment methods and to apply personalized therapy taking into account the individual characteristics of the patient and the biological properties of the tumor. Perhaps the key to explaining these not yet fully understood phenomena is a more detailed understanding of the molecular mechanisms that regulate the cell cycle and cell metabolism of normal and pathological ovarian tissue.

Presented for evaluation doctoral dissertation by Anna Erol “Transcriptomic analysis of High-Grade Serous Ovarian Cancer uncovers molecular markers with potential use in therapy or diagnosis” fits in with these modern trends in research subjects that improve understanding of the molecular dysregulation of these cancers. In addition, the results of the doctoral student's research bring important observations that seem to be clinically translated. Research topic choice and the method of its implementation is very interesting and shows a deep understanding of this problem. It is worth noting that the funds obtained for conducting research for this doctoral dissertation come from the European grant - Horizon No. 754432.

The research follows the correct layout modeled on good standards which are in force for many years for the dissertations and consists of an introduction, main assumptions, aim of work, research material, methodology, results, discussions and conclusions. In addition, the doctoral dissertation was accompanied by abstracts in English and Polish, a table of contents,

acknowledgments, a description of where the funds for molecular research were obtained from, explanation of abbreviations, list of tables and figures, references, summary, additional materials and clarification of further scientific plans. Such a concise, factual presentation of the dissertation and at the same time covering all aspects of the doctoral dissertation deserves a distinction in my opinion.

The doctoral student presented one main goal and 4 auxiliary (detailed) goals, which are clearly and precisely formulated.

The entire study was designed in detail by Mrs. Anne Erol. The test group is as large as the control group, which makes it possible to accurately interpret the statistical results. In the material and methods section, which is the third chapter of the dissertation, the doctoral student presented a detailed description of the patients. 90% of the patients from the study group had a high stage of cancer, which is a reflection of the late detection of ovarian cancer. The work methodology is described in great detail. The assessed sequencing of individual RNAs: mRNA, non-coding long RNA and microRNA in terms of quality was carried out in accordance with the manufacturer's guidelines for individual kits. The path to isolate transcription factors from the list of highly cited publications is also presented in detail. The non-parametric Kolmogorov-Smirnov test was used for basic statistical calculations (after identifying the genes) to distinguish groups of drugs targeted for HGSOC.

In the results chapter, the author described in detail the observations of her research. The discussion of the results is carefully edited and written in the correct language. I am very positive about the substantive value of the research carried out. Tables are concise and clear. Figures are clear and well thought out. The descriptions for the figures are detailed and help the reader to carefully analyze and understand the figures. It should be emphasized that the chronology of the results is very well presented, which makes their interpretation easier for the reader. The summary and very clear plot as figure 7, which shows a map of all identified potential drugs (especially inhibitors), depending on the pathways blocked. Two key compounds marked red in the figure have been identified that are inhibitors of the phosphoinositide 3 kinase (PI3K) pathway.

The discussion chapter is an overview of the literature on the analyzed subject. In this part, the doctoral student compared her results with those available in the current

literature, showing her very good knowledge of it. The doctoral student's opinions are carefully formulated, which proves a pragmatic and reliable approach to research. The author presents her results in various aspects, trying to compare her research with data from the literature as much as possible. The scientific argument creates a logical and coherent whole. The author used 153 references. It should be emphasized that the selection of literature concerns the latest English-language reports from the last decade. The discussed results of other authors are interpreted correctly and logically compared with the results of the doctoral student's research. Conclusions as a summary of the work correspond to the assumed goals and are formulated precisely. The doctoral student set the main goal and 4 specific goals, to which she responded comprehensively by editing the conclusions. In conclusion, I would like to emphasize that the work is an original achievement of the PhD student and should inspire further research. The reviewed dissertation has a significant cognitive and clinical aspect, which prompts me to apply for its distinction.

The author has demonstrated the ability to design and conduct scientific research. The reviewed doctoral dissertation meets the conditions set out in Art. 187 of the Act of July 20, 2018, the Law on Higher Education and Science (Journal of Laws from 2022, item 574)

I kindly ask the Senate of the Medical University of Białystok to admit Anna Erol to the next steps of the doctoral dissertation.



*dr hab. n. med. Aneta Cymbaluk-Płaska*  
specjalista  
ginekolog położnik, ginekolog onkolog  
1785301