

Joanna Jackowska, Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Julii Pikul pt. „Genetyczne uwarunkowania nowotworów złośliwych gruczołów ślinowych”

I. Wstęp

Rozprawa doktorska lek. Julii Pikul, zatytułowana „Genetyczne uwarunkowania nowotworów złośliwych gruczołów ślinowych”, stanowi istotny wkład w rozwój nauk medycznych, a w szczególności w dziedzinę otorynolaryngologii. Praca ta została oparta na cyklu trzech artykułów naukowych, które są ze sobą ściśle powiązane tematycznie i metodologicznie. Celem niniejszej recenzji jest ocena wartości naukowej przedstawionej rozprawy oraz jej wkładu w dziedzinę otorynolaryngologii.

Nowotwory złośliwe gruczołów ślinowych stanowią heterogenną grupę rzadkich nowotworów, charakteryzujących się znaczną różnorodnością histopatologiczną i kliniczną. Stanowią one około 3-6% wszystkich nowotworów głowy i szyi, a ich heterogenność histologiczna powoduje, że standardy postępowania diagnostycznego i terapeutycznego pozostają często nieokreślone. W erze medycyny spersonalizowanej, gdy coraz większego znaczenia nabiera identyfikacja molekularnych determinant odpowiedzi na leczenie, poznanie genetycznych uwarunkowań SGCs staje się kwestią kluczową dla poprawy wyników terapii tej trudnej grupy pacjentów. Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Julii Pikul podejmuje wyzwanie systematycznego poznania molekularnych podstaw SGCs w kontekście polskiej populacji pacjentów. Temat rozprawy jest niezwykle aktualny i wpisuje się w główny nurt współczesnych badań onkologicznych, zmierzających do implementacji diagnostyki molekularnej w codziennej praktyce klinicznej.

II. OCENA FORMALNA ROZPRAWY

Struktura i forma pracy

Przedłożona rozprawa doktorska stanowi cykl publikacji składający się z trzech prac naukowych poświęconych genetycznym uwarunkowaniom nowotworów złośliwych gruczołów ślinowych. Wybór formy cyklu publikacyjnego jest uzasadniony charakterem problematyki badawczej oraz koniecznością kompleksowego ujęcia zagadnienia od podstaw teoretycznych po praktyczne zastosowania kliniczne.

Struktura pracy jest logiczna i przemyślana - rozpoczyna się od systematycznego przeglądu literatury, poprzez opis przypadków klinicznych z analizą molekularną, aż po oryginalne badanie kliniczne obejmujące największą polską kohortę pacjentów z SGCs.

Każda z publikacji wpisuje się w spójną koncepcję naukową, a ich kolejność odzwierciedla naturalny postęp w poznawaniu problematyki molekularnej SGCs - od systematyzacji aktualnej wiedzy, poprzez identyfikację konkretnych mechanizmów molekularnych w przypadkach klinicznych, aż po analizę statystyczną. Taki układ treści świadczy o dojrzałości naukowej autorki i umiejętności planowania badań w sposób logiczny i systematyczny.

Wymogi formalne i język

Rozprawa spełnia wszystkie formalne wymogi stawiane pracom doktorskim. Spis treści jest przejrzysty i logiczny, bibliografia jest aktualna i obejmuje najważniejsze pozycje z zakresu onkologii molekularnej i patologii nowotworów gruczołów ślinowych. Szczególnie należy podkreślić wykorzystanie najnowszych publikacji z lat 2020-2025, co świadczy o śledzeniu aktualnych trendów w dziedzinie.

Język pracy jest precyzyjny, terminologia medyczna stosowana właściwie i konsekwentnie. Autorka wykazuje biegłość w posługiwaniu się specjalistyczną nomenklaturą z zakresu genetyki molekularnej, onkologii i patologii. Struktura poszczególnych publikacji odpowiada standardom czasopism międzynarodowych, w których zostały opublikowane, co zostało potwierdzone ich akceptacją do druku w renomowanych periodykach naukowych. Sumaryczny IF 9,2.

Dokumentacja i materiały uzupełniające

Rozprawa jest właściwie udokumentowana, zawiera odpowiednie załączniki oraz zestawienia tabelaryczne ułatwiające zrozumienie prezentowanych wyników. Szczególnie cenne są tabelaryczne zestawienia aberracji molekularnych dla poszczególnych typów histopatologicznych SGCs, które mają bezpośrednie zastosowanie praktyczne. Ilustracje i schematy są czytelne i właściwie opisane, wspomagając zrozumienie prezentowanych treści.

III. OCENA MERYTORYCZNA

Aktualność i znaczenie problematyki badawczej

Tematyka rozprawy dotyczy niezwykle istotnego zagadnienia współczesnej onkologii - zastosowania diagnostyki molekularnej w nowotworach rzadkich, jakimi są SGCs. Problem ten nabiera szczególnego znaczenia w erze medycyny spersonalizowanej, gdy identyfikacja konkretnych aberracji genetycznych może determinować wybór terapii celowanej oraz predykcję odpowiedzi na leczenie. Autorka trafnie identyfikuje lukę w wiedzy dotyczącą molekularnych podstaw heterogenności SGCs i ich znaczenia prognostycznego, co stanowi uzasadnienie dla podjęcia tematu badawczego.

Rzadkość SGCs (około 1-2 przypadki na 100,000 mieszkańców rocznie) powoduje, że większość danych pochodzących z literatury światowej oparta jest na małych grupach pacjentów lub opisach przypadków. W tym kontekście, przedstawienie polskich danych klinicznych z kompleksową analizą molekularną ma szczególną wartość naukową i praktyczną. Autorka słusznie podkreśla, że heterogenność histopatologiczna SGCs przekłada się na zróżnicowane rokowanie i odpowiedź na leczenie, co czyni identyfikację molekularnych markerów prognostycznych zadaniem o pierwszorzędym znaczeniu klinicznym.

Szczególnie cenne jest skupienie się na praktycznych aspektach diagnostyki molekularnej w kontekście terapii celowanych. W czasach, gdy sekwencjonowanie nowej generacji staje się coraz bardziej dostępne w praktyce klinicznej, a lista zarejestrowanych leków ukierunkowanych molekularnie stale się poszerza, wyniki przedstawione w rozprawie mają bezpośrednie przełożenie na postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne. Autorka świadomie łączy aspekty fundamentalne (poznanie mechanizmów molekularnych) z translacyjnymi (możliwość zastosowania terapii celowanych), co stanowi o wysokiej wartości naukowej i praktycznej pracy.

Cel i hipotezy badawcze

Głównym celem rozprawy było scharakteryzowanie molekularnego krajobrazu najczęściej występujących typów SGCs oraz identyfikacja aberracji genetycznych związanych z niekorzystnym rokowaniem, ze szczególnym uwzględnieniem możliwości zastosowania terapii celowanych. Cel ten jest precyzyjnie sformułowany, osiągalny metodami dostępnymi autorce i ma bezpośrednie znaczenie kliniczne.

Hipotezy badawcze, choć nie sformułowane wyraźnie, wynikają logicznie z celów pracy i obejmują założenia, że: 1) różne typy histopatologiczne SGCs charakteryzują się odmiennymi profilami molekularnymi, 2) istnieją aberracje genetyczne związane z niekorzystnym rokowaniem, które mogą służyć jako markery prognostyczne, 3) znaczna część pacjentów z SGCs może potencjalnie skorzystać z terapii celowanych opartych na profilu molekularnym nowotworu.

Metodologia badań

Metodologia zastosowana w poszczególnych publikacjach jest właściwa, dobrze przemyślana i odpowiada aktualnym standardom badań molekularnych w onkologii. Autorka wykazała się znajomością nowoczesnych technik biologii molekularnej oraz umiejętnością ich właściwego zastosowania w kontekście badań klinicznych. Szczególnie należy podkreślić następujące aspekty metodologiczne:

Publikacja 1: "Molecular landscape of salivary gland malignancies. What is already known?" *Contemporary Oncology*, 2024; 28(3):201-216 (IF: 1.4): systematyczny przegląd literatury został przeprowadzony zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach (EBM), z zastosowaniem właściwej strategii wyszukiwania w bazach danych (PubMed). Autorka zastosowała przejrzyste kryteria włączenia i wyłączenia publikacji, a proces selekcji został przedstawiony w sposób transparentny. Szczególnie cenne jest skupienie się na publikacjach z ostatnich 10 lat, co zapewnia aktualność przedstawionych danych. Metodologia syntezy wyników jest właściwa, a tabelaryczne zestawienie najczęstszych aberracji genetycznych według typów histopatologicznych stanowi praktyczną wartość dodaną pracy.

Publikacja 2: "FGFR2 point mutation in 2 cases of pleomorphic adenoma progressing to myoepithelial carcinoma", *Contemporary Oncology*, 2023; 27(3):211-216: opis przypadków klinicznych z analizą molekularną został przeprowadzony z

zastosowaniem precyzyjnych metod NGS. Szczególnie wartościowe jest jednocześnie badanie materiału z komponentu łagodnego (PA) oraz złośliwego (MECA ex PA), co pozwoliło na identyfikację molekularnych mechanizmów transformacji złośliwej. Zastosowana metodyka obejmowała analizę mutacji punktowych, ogniskowych i chromosomalnych zmian liczby kopii (CNVs), co daje kompleksowy obraz alteracji genetycznych. Wykorzystanie wysokiej jakości DNA, potwierdzone wysoką częstotliwością występowania alleli (VAF) dla zidentyfikowanych mutacji, świadczy o właściwej kontroli jakości materiału badawczego.

Publikacja 3: "Potentially actionable molecular alterations in particular related to poor oncologic outcomes in salivary gland carcinomas", BMC Cancer, 2025; 25(1):42 (IF: 3.4): retrospektywne badanie kohortowe obejmujące 37 pacjentów stanowi największą polską grupę SGCs poddanych kompleksowej analizie molekularnej. Kryteria włączenia i wyłączenia są jasno określone, a metodyka statystyczna właściwie dobrana do charakteru analizowanych danych. Mediana okresu obserwacji wynosząca kilka lat jest wystarczająca do oceny znaczenia prognostycznego zidentyfikowanych aberracji. Szczególnie cenne jest zastosowanie panelu genów obejmującego około 80 genów związanych z procesami nowotworowymi, co zapewnia kompleksową charakterystykę molekularną badanych przypadków.

Aspekty techniczne i kontrola jakości

Wykorzystanie materiału FFPE (formalin-fixed paraffin-embedded) w badaniach molekularnych jest w pełni uzasadnione dostępnością i reprezentatywnością materiału archiwalnego. Autorka właściwie omawia ograniczenia techniczne związane z tym rodzajem materiału (fragmentacja DNA, artefakty fiksacji) oraz zastosowane metody minimalizacji ich wpływu na wyniki. Kontrola jakości obejmowała ocenę ilości i jakości wyizolowanego DNA oraz monitoring parametrów sekwencjonowania, co świadczy o wysokim standardzie metodologicznym.

Szczególnie należy podkreślić właściwe podejście do interpretacji wariantów genetycznych - autorka ograniczyła analizę do wariantów patogennych i prawdopodobnie patogennych zgodnie z wytycznymi ACMG (American College of Medical Genetics), co zwiększa kliniczne znaczenie uzyskanych wyników.

Wykorzystanie baz danych takich jak ClinVar, COSMIC czy OncoKB do interpretacji zidentyfikowanych aberracji jest zgodne z najlepszymi praktykami w dziedzinie diagnostyki molekularnej w onkologii.

Oryginalność i nowość naukowa

Rozprawa wnosi istotny wkład do wiedzy o molekularnych podstawach SGCs:

1. Publikacja 1: "Molecular landscape of salivary gland malignancies. What is already known?" stanowi pierwsze tak kompleksowe polskie opracowanie molekularnego krajobrazu SGCs, z praktycznymi tabelami zestawiającymi najczęstsze aberracje dla poszczególnych typów histopatologicznych.

2. Publikacja 2: "FGFR2 point mutation in 2 cases of pleomorphic adenoma progressing to myoepithelial carcinoma" po raz pierwszy opisuje mutacje FGFR2 w kontekście transformacji PA→MECA, wskazując na potencjalną rolę tych alteracji w procesie onkogenezy i możliwość zastosowania inhibitorów FGFR2.

3. Publikacja 3: "Potentially actionable molecular alterations in particular related to poor oncologic outcomes in salivary gland carcinomas" przedstawia najobszerniejszy polski materiał kliniczny SGCs poddany analizie NGS, dostarczając unikalnych danych o częstości aberracji molekularnych w polskiej populacji.

Szczególnie wartościowa jest identyfikacja komutacji NF1/TP53 jako potencjalnego markera niekorzystnego rokowania oraz wykazanie, że mutacje TP53 stanowią niezależny czynnik prognostyczny dla przeżycia całkowitego.

Znaczenie kliniczne

Wyniki rozprawy mają bezpośrednie przełożenie na praktykę kliniczną:

- Identyfikacja aberracji potencjalnie podatnych na terapię celowaną u 70% pacjentów (89% w grupie R/M) otwiera nowe możliwości terapeutyczne

- Charakterystyka molekularna poszczególnych typów histopatologicznych wspiera diagnostykę różnicową
- Identyfikacja markerów prognostycznych może wpływać na stratyfikację ryzyka i planowanie leczenia

IV. SZCZEGÓŁOWA OCENA PUBLIKACJI SKŁADAJĄCYCH SIE NA CYKL

Publikacja 1: "Molecular landscape of salivary gland malignancies. What is already known?" Contemporary Oncology, 2024; 28(3):201-216 (IF: 1.4)

Ta publikacja stanowi systematyczny przegląd literatury dotyczący molekularnego krajobrazu nowotworów złośliwych gruczołów ślinowych i przedstawia solidne wprowadzenie do całej problematyki badawczej. Autorka wraz ze współpracownikami przeprowadziła kompleksową analizę dostępnych danych literaturowych, koncentrując się na najczęstszych aberracjach genetycznych charakterystycznych dla poszczególnych typów histopatologicznych SGCs.

Szczególną wartość naukową i praktyczną mają tabelaryczne zestawienia najczęstszych mutacji i alteracji genetycznych występujących w różnych typach SGCs, które mogą służyć jako praktyczny przewodnik dla klinicystów i patologów molekularnych. Autorka systematycznie omawia potencjalne cele terapii molekularnie ukierunkowanej, co ma bezpośrednie przełożenie na możliwości terapeutyczne. Publikacja identyfikuje także aberracje genetyczne związane z ryzykiem wznowy, wystąpieniem przerzutów oraz niekorzystnym przebiegiem choroby, co ma istotne znaczenie prognostyczne.

Metodologia przeglądu literatury jest właściwa i przejrzysta. Szczególnie cenne jest wskazanie na dostępność metod terapii celowanych dla większości zidentyfikowanych zmian genetycznych, co nadaje pracy wymiaru translacyjnego. Publikacja w renomowanym czasopiśmie "Contemporary Oncology" (IF: 1.4) potwierdza jej jakość merytoryczną i znaczenie dla międzynarodowej społeczności naukowej.

Publikacja 2: "FGFR2 point mutation in 2 cases of pleomorphic adenoma progressing to myoepithelial carcinoma", Contemporary Oncology, 2023; 27(3):211-216, (IF 2.9)

Druga publikacja przedstawia oryginalny opis dwóch przypadków klinicznych transformacji gruczolaka wielopostaciowego (PA) w mioepithelial carcinoma (MECA) z precyzyjną charakterystyką molekularną tego procesu. Przypadki te są szczególnie cenne z kilku powodów: po pierwsze, transformacja złośliwa PA jest stosunkowo rzadka (około 2-5% przypadków), a po drugie, MECA ex PA należy do najbardziej agresywnych form SGCs.

Kluczowym odkryciem tej publikacji jest identyfikacja mutacji punktowych w genie FGFR2 u obu pacjentek (p.Pro253Arg w przypadku 1 i p.Leu550Phe w przypadku 2), występujących zarówno w komponentie łagodnym (PA), jak i złośliwym (MECA ex PA) z wysoką częstotliwością występowania alleli (VAF). To sugeruje, że mutacje te mogły być zdarzeniami wczesnymi w procesie onkogenezy i być związane z procesem transformacji złośliwej.

Szczególną wartość kliniczną ma wskazanie, że mutacja zidentyfikowana w pierwszym przypadku (p.Pro253Arg) stwarza możliwość zastosowania zarejestrowanych inhibitorów FGFR2. To bezpośrednio przekłada się na potencjalne opcje terapeutyczne dla pacjentów z podobnymi alteracjami molekularnymi.

Metodologia badania jest właściwa - zastosowanie NGS do jednoczesnej analizy komponentu łagodnego i złośliwego pozwoliło na śledzenie ewolucji molekularnej nowotworu. Analiza obejmowała zarówno mutacje punktowe, jak i zmiany liczby kopii genów, co daje kompleksowy obraz alteracji genetycznych.

Publikacja 3: "Potentially actionable molecular alterations in particular related to poor oncologic outcomes in salivary gland carcinomas", BMC Cancer, 2025; 25(1):42 (IF: 3.4)

Trzecia publikacja stanowi najcenniejszą część całego cyklu, przedstawiając oryginalne badanie kliniczne największej polskiej kohorty pacjentów z SGCs poddanych kompleksowej analizie molekularnej. Badanie obejmowało 37 pacjentów

hospitalizowanych w Klinice Otolaryngologii WUM w latach 2010-2017, co stanowi reprezentatywną grupę dla polskiej populacji.

Charakterystyka demograficzna badanej grupy (mediana wieku 59.7 lat, 62% kobiet, 84% zmian w śliniance przyusznnej) odpowiada danym epidemiologicznym znanym z literatury światowej. Szczególnie istotne jest włączenie do badania różnych typów histopatologicznych SGCs, co pozwala na porównawczą analizę ich profili molekularnych.

Najważniejszymi odkryciami tej publikacji są:

1. Identyfikacja najczęstszych aberracji genetycznych w badanej populacji: NF1 (24%), TP53 (22%) oraz CDKN2A, z wyższą częstością występowania w grupie z niekorzystnym rokowaniem.
2. Wykazanie komutacji genów NF1 i TP53 u 21% pacjentów z niekorzystnym rokowaniem, co może stanowić nowy marker prognostyczny.
3. Identyfikacja mutacji TP53 jako niezależnego czynnika prognostycznego dla przeżycia całkowitego ($p=0,04$), co ma bezpośrednie znaczenie kliniczne.
4. Wykazanie, że u 70% wszystkich pacjentów istnieją aberracje potencjalnie możliwe do wykorzystania terapeutycznego, przy czym w grupie z nawrotem/przerzutami (R/M) odsetek ten wynosi aż 89%.

Metodologia badania jest właściwa i kompleksowa. Wykorzystanie materiału FFPE z odpowiednią kontrolą jakości, zastosowanie panelu około 80 genów związanych z onkogenezą oraz właściwa analiza statystyczna z oceną przeżycia metodą Kaplan-Meiera świadczą o wysokim standardzie metodologicznym.

Publikacja w prestiżowym czasopiśmie "BMC Cancer" (IF: 3.4) oraz jej znajdowanie się w pierwszym kwartylu czasopism z dziedziny onkologii potwierdza wysoką jakość naukową i międzynarodowe znaczenie prezentowanych wyników.

V. MANKAMENTY I OGRANICZENIA

Jak każda praca naukowa, również przedłożona rozprawa ma pewne ograniczenia, które należy obiektywnie wskazać, choć nie umniejszają one jej wartości naukowej i

praktycznej. Większość z tych ograniczeń wynika z naturalnych uwarunkowań badań nowotworów rzadkich i charakteru dostępnego materiału klinicznego.

Ograniczenia metodologiczne

1. Wielkość grupy badanej - w publikacji 3 analizowano materiał od 37 pacjentów, co przy rzadkości SGCs (1-2 przypadki/100,000/rok) jest zrozumiałe i porównywalne z większością badań międzynarodowych w tej dziedzinie. Niemniej jednak, taka liczebność ogranicza moc statystyczną niektórych analiz podgrupowych, szczególnie przy porównywaniu rzadszych typów histopatologicznych. Dla niektórych typów SGCs (np. AcCC) dostępnych było bardzo mało przypadków, co uniemożliwia wyciągnięcie definitywnych wniosków dotyczących ich profilu molekularnego.
2. Charakter retrospektywny badania głównego wiąże się z typowymi ograniczeniami tego typu analiz, takimi jak: niekompletność dokumentacji klinicznej w niektórych przypadkach, możliwość stronniczości selekcji materiału archiwalnego, oraz ograniczona kontrola nad czynnikami zakłócającymi. Brak prospektywnego zbierania danych klinicznych może wpływać na dokładność oceny niektórych parametrów prognostycznych.
3. Materiał FFPE, choć jest standardem w badaniach retrospektywnych, ma pewne ograniczenia techniczne związane z fragmentacją DNA oraz potencjalnymi artefaktami fiksacji, które mogą wpływać na wykrywalność niektórych rodzajów mutacji, szczególnie dużych rearranżacji chromosomalnych.
4. Panel genów obejmujący około 80 genów, choć szeroki, nie wyczerpuje pełnego spektrum potencjalnych aberracji onkogennych. Zastosowanie whole exome sequencing (WES) lub whole genome sequencing (WGS) mogłoby ujawnić dodatkowe alteracje genetyczne o potencjalnym znaczeniu klinicznym.

Ograniczenia Interpretacyjne

1. Brak walidacji funkcjonalnej zidentyfikowanych aberracji genetycznych w modelach eksperymentalnych (linie komórkowe, modele zwierzęce) ogranicza możliwość definitywnego stwierdzenia ich roli w procesach onkogenezy i progresji

nowotworowej. Szczególnie dotyczy to nowych mutacji, dla których mechanizm działania nie został jeszcze poznany.

2. Ograniczony okres obserwacji w niektórych przypadkach (szczególnie dla pacjentów włączonych do badania w późniejszych latach) może wpływać na ocenę znaczenia prognostycznego wybranych markerów molekularnych. Nowotwory gruczołów ślinowych charakteryzują się często powolną progresją, co wymaga długotrwałej obserwacji dla właściwej oceny znaczenia prognostycznego.

3. Brak danych dotyczących odpowiedzi na zastosowane terapie celowane w przypadkach, gdzie takie leczenie było wdrożone, co ogranicza możliwość oceny realnej skuteczności klinicznej zidentyfikowanych markerów predykcyjnych.

Należy jednak zdecydowanie podkreślić, że wymienione ograniczenia są typowe i niemal nieuniknione dla badań nowotworów rzadkich i w żaden sposób nie umniejszają wartości naukowej oraz kliniczne znaczenie przeprowadzonych analiz. Przeciwnie - autorka właściwie identyfikuje i omawia większość z tych ograniczeń, co świadczy o jej świadomości metodologicznej i rzetelności naukowej.

VI. WNIOSKI I REKOMENDACJE

Znaczenie naukowe i kliniczne

Rozprawa doktorska lek. Julii Pikul stanowi istotny i oryginalny wkład do wiedzy o molekularnych uwarunkowaniach nowotworów złośliwych gruczołów ślinowych, wypełniając ważną lukę w polskiej i międzynarodowej literaturze medycznej. Praca ma szczególną wartość ze względu na kompleksowe ujęcie problematyki - od przeglądu systematycznego aktualnej wiedzy, poprzez analizę konkretnych mechanizmów molekularnych w przypadkach klinicznych, aż po przedstawienie największej polskiej kohorty pacjentów z SGCs poddanych kompleksowej diagnostyce molekularnej.

Szczególnie wartościowe aspekty pracy obejmują:

1. Kompleksową charakterystykę molekularną SGCs - po raz pierwszy w polskiej literaturze przedstawiono tak szczegółową analizę profili molekularnych różnych

typów histopatologicznych SGCs, co ma fundamentalne znaczenie dla zrozumienia biologii tych nowotworów.

2. Identyfikację markerów prognostycznych - wykazanie, że mutacje w genach NF1, TP53 i CDKN2A wiążą się z niekorzystnym rokowaniem, a komutacja NF1/TP53 występuje u 21% pacjentów z progresją choroby, stanowi ważny wkład do stratyfikacji ryzyka. Szczególnie istotne jest potwierdzenie niezależnego znaczenia prognostycznego mutacji TP53 dla przeżycia całkowitego.

3. Możliwości terapii celowanych - wykazanie, że u 70% wszystkich pacjentów (89% w grupie R/M) istnieją potencjalnie aberracje molekularne, co otwiera nowe perspektywy terapeutyczne i przybliża SGCs do nurtu medycyny spersonalizowanej.

4. Praktyczne znaczenie dla diagnostyki - tabelaryczne zestawienia charakterystycznych aberracji dla poszczególnych typów histopatologicznych mają bezpośrednie zastosowanie w diagnostyce różnicowej i mogą wspierać decyzje terapeutyczne.

5. Wkład do zrozumienia transformacji złośliwej - identyfikacja mutacji FGFR2 w procesie transformacji PA→MECA dostarcza nowych danych o mechanizmach molekularnych tego zjawiska.

VII. OCENA KOŃCOWA I PODSUMOWANIE

Przedłożona rozprawa doktorska lek. Julii Pikul pt. "Genetyczne uwarunkowania nowotworów złośliwych gruczołów ślinowych" spełnia w pełni wszystkie wymagania formalne i merytoryczne stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Praca charakteryzuje się wysokim poziomem naukowym, oryginalnością badawczą oraz bezpośrednim znaczeniem praktycznym dla onkologii klinicznej.

Autorka wykazała się wszechstronną znajomością problematyki badawczej, umiejętnością krytycznej analizy literatury oraz zdolnością do prowadzenia metodologicznie poprawnych badań naukowych. Szczególnie należy podkreślić umiejętność łączenia aspektów fundamentalnych (poznanie mechanizmów molekularnych) z translacyjnymi (możliwość zastosowania w praktyce klinicznej), co stanowi o dojrzałości naukowej doktorantki.

Struktura pracy w formie cyklu publikacji jest w pełni uzasadniona charakterem problematyki badawczej i pozwala na kompleksowe przedstawienie zagadnienia od podstaw teoretycznych po praktyczne zastosowania. Logiczna kolejność publikacji - od przeglądu systematycznego, przez opis przypadków, aż po oryginalne badanie kliniczne - świadczy o przemyślnym planowaniu badań i umiejętności budowania spójnej narracji naukowej.

Rozprawa wnosi istotny wkład do rozwoju onkologii molekularnej w Polsce i może stanowić punkt odniesienia dla przyszłych badań w dziedzinie nowotworów rzadkich. Przedstawiona metodologia oraz uzyskane wyniki mogą służyć jako wzorzec dla podobnych analiz innych typów nowotworów rzadkich.

Praca ma też wymiar edukacyjny- systematyczne zestawienie aktualnej wiedzy oraz praktyczne tabele z charakterystyką molekularną poszczególnych typów SGCs mogą służyć jako materiał referencyjny dla klinicystów, patologów i badaczy.

Rekomendacja

W świetle przedstawionej analizy, rozprawa doktorska lek. Julii Pikul spełnia wszystkie kryteria wymagane dla uzyskania stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Autorka wykazała się umiejętnościami badawczymi na poziomie odpowiadającym wymogom dla stopnia doktora oraz zdolnością do samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668).

Rekomenduję dopuszczenie kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego i wnioskuję o wyróżnienie tej pracy.

