



Lublin, dn. 01.09.2023r.

Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Kornelii Łach

pt. „Diagnostyka spektroskopowa guzów niskozróżnicowanych drobnookrągłokomórkowych u dzieci” wykonanej pod kierunkiem:

dr hab. Józefa Cebulskiego, prof. UR i dr hab. n. med. Radosława Chabera, prof. UR.

Praca została wykonana w Instytucie nauk Fizycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego oraz w Instytucie Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego.

Dobór, znaczenie tematu i cel pracy:

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr inż. Kornelii Łach jest pracą interdyscyplinarną z pogranicza fizyki oraz biologii i diagnostyki medycznej. Praca doktorska była realizowana we współpracy ekspertów dwóch dyscyplin, czyli nauk fizycznych oraz medycznych, co sprawiło, że posiada charakter interdyscyplinarny. W ten sposób przeprowadzone badania łączą dziedziny: biofizyki (spektroskopii molekularnej) oraz biologii i diagnostyki medycznej (analiz biochemicznych markerów spektroskopowych).

Celem recenzowanej przeze mnie rozprawy doktorskiej była moim zdaniem udana próba zastosowania uzyskanych widm FTIR i Ramana jako potencjalnego narzędzia diagnostycznego rozumianego jako marker prognostyczny dla wybranych guzów litych mięsaka Ewinga (ES) oraz rdzeniaka zarodkowego- medulloblastoma (MB) u dzieci.

W mojej opinii zamierzone cele zostały osiągnięte, a publikacje naukowe dotychczas opublikowane oraz te w przygotowaniu są na to dowodem. Państwu Promotorom mogę pogratulować bardzo dobrego doboru tematów oraz aktywnej współpracy, dzięki której stało się możliwe, aby Pani mgr inż. Kornelia Łach stała się ekspertem poruszającym się swobodnie na pograniczu biofizyki i biologii komórki oraz dynamicznie rozwijającej się spektroskopowej analityki medycznej.



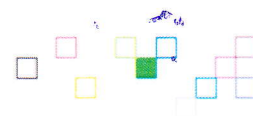


Tematyka została trafnie dobrana i jest niezwykle istotna z punktu widzenia diagnostyki nowotworów u dzieci. Należy w tym miejscu dodać, że cechą większości nowotworów u dzieci, w przeciwieństwie do dorosłych, jest ich dynamiczny rozwój oraz krótki czas do przerzutowania. Opóźnione rozpoznanie choroby może się wiązać z gorszym rokowaniem, a nawet z zagrożeniem życia dziecka. Dlatego tak istotne jest poszukiwanie nowych, szybkich i skutecznych metod diagnostycznych pozwalających na zwiększenie szans wygrania z czasem.

Ocena formalna i merytoryczna pracy:

Rozprawa doktorska Pani mgr inż. Kornelii Łach zawiera pięć rozdziałów, Dyskusję i Wnioski końcowe. W sumie praca liczy 125 stron na których Autorka opisała rezultaty swoich badań, które wcześniej częściowo opublikowano w sześciu wysoko punktowanych pracach z listy JCR. Doktorantka w sposób wyczerpujący przedstawiła kwestie związane z możliwością zastosowania spektroskopii FTIR wspartej analizą chemometryczną widm. Dodatkowo wykonano analizę dynamiki absorpcji oraz tzw. uczenie maszynowe (ML). Wybrane artykuły wyraźnie wskazują na rzeczywisty udział Doktorantki w badaniach zaprezentowanych w pracach. Doktorantka jest pierwszym autorem w dwóch publikacjach. Należy dodać, że rzeczywisty dorobek Doktorantki w oparciu o Web of Knowledge to współautorstwo 20 publikacji, cytowanych dotychczas ponad 200 razy, H indeks to 10. Uważam w/w dorobek za imponujący.

W pierwszych rozdziałach pracy Autorka dokonała przeglądu literatury naukowej dotyczącej dotychczasowego zastosowania spektroskopii w podczerwieni FTIR oraz spektroskopii Ramanowskiej w diagnostyce onkologicznej oraz podała charakterystykę badanych nowotworów drobnookrąglakomórkowych u dzieci. W dalszej części Autorka pracy omawia metodykę badań oraz charakterystykę badanej populacji wraz z danymi medycznymi. W kolejnych rozdziałach pracy Autorka przedstawiła wyniki swoich badań spektroskopowych dokonując analizy widm nowotworów: mięska Ewinga oraz rdzeniaka zarodkowego. Autorka przeprowadziła analizę pasm składowych regionu drgań grup funkcyjnych należących do pasma Amidu I określającego strukturę drugorzędową i czwartorzędową białek. Dodatkowo dla uzyskanych widm rdzeniaka zarodkowego oraz grupy kontrolnej Autorka wzięła udział w analizie dynamiki absorpcji gdzie zastosowano tzw. uczenie maszynowe. W końcowej części pracy Autorka przedstawiła dyskusję oraz wnioski z uzyskanych badań.





Badania dotyczące zastosowania spektroskopii oscylacyjnej w diagnostyce złośliwych guzów kości, prezentowane w niniejszej pracy mają charakter pionierski i w przekonaniu Autorki do chwili obecnej nie znaleziono podobnych opracowań opublikowanych przez inne zespoły badawcze na świecie. Bardzo ciekawe moim zdaniem są wyniki związane z zastosowaniem algorytmów uczenia maszynowego do poszukiwania klasyfikacji różnicującej tkanki nowotworowe od zdrowych z prawie 98% dokładnością, mimo niezbyt wielkiej liczby próbek.

W mojej opinii rzeczywisty wkład naukowy Doktorantki jest bardzo wysoki i nie budzi wątpliwości. Stronę graficzną rozprawy oceniam także bardzo dobrze.

Podczas czytania rozprawy doktorskiej zauważyłem drobne uchybienia, nie mające jednak wpływu na ostateczną ocenę pracy.

Czytając Rozdział szósty, czyli Dyskusja można odnieść wrażenie, że obszerna jego część pasuje raczej do wstępu i omówienia literatury oraz materiałów i metod niż do dyskusji wyników uzyskanych w pracy badań.

Na stronie 12-stej przy omawianiu budowy spektrometru FTIR Autorka opisuje źródło światła i światło podczerwone. Słowo „Światło” jest zarezerwowane dla zakresu fal elektromagnetycznych 400-750 nm. Tutaj należałoby napisać „fale elektromagnetyczne z zakresu średniej podczerwieni”. Tego rodzaju sformułowań występuje w tekście więcej. Podobnie opis działania ATR mógłby być nieco dokładniejszy.

Na stronie 15-stej Autorka pisze, że cząsteczka CO₂ nie posiada widma FTIR od drgań symetrycznych. Z doświadczenia wiemy, że jednak w spektroskopii IR w/w molekula posiada widmo, zatem skąd ono się bierze?

Na stronie 30-stej Autorka opisuje metodę pomiaru ATR-FTIR parafinowych i odparafinowanych próbek, gdzie jako tło zastosowała powietrze. Należy pamiętać, że tłem w ATR jest kryształ, który także posiada własne widmo. Natomiast lepiej wykonywać pomiary w atmosferze suchego powietrza lub N₂.

Na stronie 32 znajduje się widmo FTIR na którym skala liczb falowych jest od 500 do więcej niż 3500 cm⁻¹. Oznacza to, że w skali energii idziemy od najniższych do najwyższych. Osobiście preferuję prezentację wyników w skali odwróconej czyli naturalnej dla fizyków, od energii wyższych do niższych.





Na stronie 36 mowa jest o przesunięciu pików absorbancji, a powinno być absorpcji. Absorbancja jak wiemy jest ściśle zależna od stężenia próbki i grubości warstwy absorbującej oraz współczynnika ekstynkcji, co w przypadku badań na ATR nie ma znaczenia. Dalej jest mowa o wykonaniu drugiej pochodnej z widma FTIR. Osobiście skłaniam się ku stosowaniu minus drugiej pochodnej, wtedy minima stają się maksimami i od razu widoczne są miejsca gdzie można wskazać komponenty np. do analizy gaussowskiej.

Na stronie 38 zaprezentowano analizę gaussowską pasm Amidów I. Nadmierne zwężenie wykresów uniemożliwia ocenę poprawności wykonania analizy, która niestety jest bardzo wymagająca i niekiedy niepowtarzalna, chociażby ze względu na niekonsekwentne ograniczanie położenia, szerokości i wysokości gaussowskich pików inicjacyjnych. Polecam minus drugie pochodne określające miejsca wstawiania inicjacyjnych pików oraz ograniczanie w/w parametrów pików przed pierwszą iteracją. Podobne uwagi miałbym w stosunku do analizy zaprezentowanej na stronie 81.

Na stronie 86 jest uwaga na temat różnic pomiędzy spektroskopiami FTIR i Ramana. Należy pamiętać, że techniki te są komplementarne i znacząco się wspierają dając informację na temat tzw. grupowych i szkieletowych drgań wiązań tej samej molekuly.

Na stronie 94 użyte jest sformułowanie na temat „przesunięcia szczytu liczby falowej”, a na następnej stronie „szczytu absorbancji” -proszę o wyjaśnienie.

Wnioski końcowe:

Podsumowując, rozprawę doktorską Pani mgr inż. Kornelii Łach oceniam bardzo dobrze. Rozprawa posiada elementy nowości naukowej i stanowi oryginalny wkład do nauki wskazując na potrzebę dalszego rozwoju badań nad rozwojem skutecznych metod spektroskopowych diagnostyki medycznej. Od dawna trwają poszukiwania metod selektywnego rozpoznawania komórek nowotworowych, a zaprezentowana w pracy metoda spektroskopowa skraca część diagnostyczną badania. Z tego punktu widzenia badania naukowe Pani mgr inż. Kornelii Łach są bardzo potrzebne i pokładam nadzieję, że będą kontynuowane.





Biorąc pod uwagę rozprawę doktorską i zaprezentowane w niej wyniki wraz z interpretacją oraz udokumentowany obszerny dorobek naukowy zawarty w wysoko punktowanych publikacjach z listy JCR chciałbym rekomendować Wysokiej Radzie Dyscypliny Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego o wyróżnienie Pani mgr inż. Kornelii Łach stosowną nagrodą.

Wobec powyższego stwierdzam, że praca spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim i wnoszę o dopuszczenie Pani mgr inż. Kornelii Łach do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab. Mariusz Gagoś

