



Poznań, dn. 10.03.2016 r.

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej mgr inż. Pawła Borunia

p.t.: „Opracowanie i optymalizacja nowych metod wykrywania dziedzicznych predyspozycji do występowania chorób nowotworowych”.

Promotor: dr hab. n. med. Andrzej Pławski, prof. nadzw. PAN

Instytut Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu

Rozprawa doktorska Pana mgr inż. Pawła Borunia została przygotowaną na podstawie trzech prac oryginalnych:

1. High Resolution Melting analysis as a rapid and efficient method of screening for small mutations in the *STK11* gene in patients with Peutz-Jeghers syndrome. BMC Med Genet. 2013 14:58.
2. Comparative-high resolution melting: a novel method of simultaneous screening for small mutations and copy number variations. Hum Genet. 2014 133: 535-45.
3. Rapid Detection Method for the Four Most Common CHEK2 Mutations Based on Melting Profile Analysis. Mol Diagn Ther. 2015 19: 419-25.

Łączny IF prac wynosi 10,165 i 85 pkt MNiSW.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska dotyczy doskonalenia metodyki wykrywania genetycznych predyspozycji do występowania chorób nowotworowych. Zagadnienia związane z tą tematyką są szczególnym przedmiotem zainteresowania pracowników naukowych z Instytutu Genetyki Człowieka PAN. Identyfikacja genetycznych czynników predysponujących do rozwoju nowotworów, zwiększa szansę na szybszą diagnostykę oraz wcześniejsze podjęcie skutecznej terapii tych schorzeń. Ponadto dla osób predysponowanych do rozwoju chorób nowotworowych bardzo istotna jest niedroga, szybka i precyzyjna metoda, rozpoznająca zmiany w sekwencji DNA. Jak wiadomo predyspozycje

do rozwoju chorób nowotworowych mogą być uwarunkowane zarówno zmianami pojedynczych nukleotydów w sekwencji DNA, a także dużymi rearanżacjami w obrębie egzonów, a nawet całych genów lub fragmentów chromosomów. Wykrywanie takich zmian wymaga zastosowania bardzo kosztownych technik diagnostyki molekularnej, co z kolei ma wpływ na ograniczoną powszechność tego typu badań oraz czas uzyskania ostatecznych wyników, będących podstawą diagnozy. W związku z tym istnieje konieczność doskonalenia dotychczasowych metod diagnostyki molekularnej, które umożliwią jednoczesną identyfikację pojedynczych zmian nukleotydów, jak i również dużych zmian w sekwencji DNA. Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr inż. Pawła Borunia, dotycząca powyższej tematyki, porusza bardzo nowatorską problematykę.

Ocena merytoryczna

Rozprawę doktorską Pana mgr inż. Pawła Borunia pt. „Opracowanie i optymalizacja nowych metod wykrywania dziedzicznych predyspozycji do występowania chorób nowotworowych” stanowią trzy prace oryginalne, poprzedzone w rozdziale „Wstęp” krótkim omówieniem uzyskanych wyników badań. Cel pracy został sformułowany prawidłowo, w sposób jasny i precyzyjny. Następnie zamieszczono wszystkie trzy publikacje, stanowiące rozprawę doktorską, które poprzedzono streszczeniami w języku polskim. Natomiast przedstawione wnioski są sformułowane prawidłowo i w pełni potwierdzają uzyskane wyniki. Praca zawiera również streszczenia w języku polskim i angielskim oraz oświadczenia współautorów prac wskazujące na wiodącą rolę doktoranta w badaniach i przygotowaniu publikacji. Należy podkreślić, iż doktorant we wszystkich pracach jest pierwszym, a promotor ostatnim i korespondencyjnym autorem, co świadczy to o prawidłowym udziale osób w pracach, które stanowią podstawę rozprawy doktorskiej. Cały układ pracy uważam za prawidłowy i spełniający wymagania rozprawy doktorskiej. Prace stanowiące rozprawę zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym i zostały wysoko ocenione przez specjalistów z tej dziedziny.

Pierwsza praca pt. „High Resolution Melting analysis as a rapid and efficient method of screening for small mutations in the *STK11* gene in patients with Peutz-Jeghers syndrome” to opracowanie metodyki wykrywania mutacji w genie *STK11*, którego mutacje warunkują występowanie zespołu Peutz-Jeghersa. Opracowana metoda pozwala nie tylko na wykrycie wszystkich mutacji w badaniach przesiewowych, ale także na znaczące obniżenie kosztów badania i skrócenie czasu uzyskania wyników. Głównym osiągnięciem rozprawy jest opracowanie nowej metody, porównawczej analizy topnienia w wysokiej rozdzielczości (ang.

Comparative-High Resolution Melting – C-HRM), która jednocześnie pozwala zidentyfikować pojedyncze zmiany nukleotydowe oraz duże zmiany w sekwencji DNA. Powyższą metodę opracowano na bazie techniki przesiewowej High Resolution Melting (HRM), w której wyliczając stosunek wysokości pików w reakcji amplifikacji polimerazy z użyciem kilku par starterów, można jednocześnie wykryć pojedyncze zmiany nukleotydów oraz duże delecje lub insercje w DNA. Wyniki tych badań zostały opublikowane w kolejnej pracy pt. „Comparative-high resolution melting: a novel method of simultaneous screening for small mutations and copy number variations.” W trzeciej pracy pt. „Rapid Detection „Method for the Four Most Common *CHEK2* Mutations Based on Melting Profile Analysis” opisano praktyczne zastosowanie nowej opracowanej metody w identyfikacji zmian w sekwencji genu *CHEK2*, którego mutacje są związane z wystąpieniem nowotworów różnych narządów. Wykazano istotną przydatność metody C-HRM w szybkim, tanim i precyzyjnym wykrywaniu mutacji w genie *CHEK2*. Opracowana metodyka dotyczy bardzo istotnej nowej techniki diagnostyki molekularnej, która z pewnością zostanie wykorzystana w przyszłości, nie tylko w Polsce, ale i na świecie.

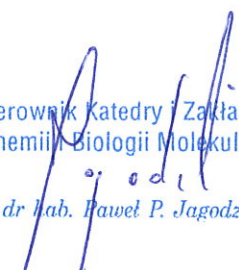
Wnioski końcowe

Doktorant wykazał się szczególnym zrozumieniem metodologii stosowanych badań opartych na fluorescencji oraz bardzo dobrą znajomością problematyki związanej z zagadnieniami diagnostyki molekularnej. Należy podkreślić, iż opracowana metodyka może być wykorzystana do identyfikacji mutacji i dużych rearanżacji w DNA, związanych z występowaniem nie tylko chorób nowotworowych. Opracowane przez doktoranta metody mogą być wykorzystane do wykonania szybkich testów przesiewowych u osób z pojedynczymi zmianami nukleotydowymi oraz dużymi zmianami w DNA genomowym.

Reasumując, w mojej ocenie rozprawa doktorska Pana mgr inż. Pawła Borunia pt. „Opracowanie i optymalizacja nowych metod wykrywania dziedzicznych predyspozycji do występowania chorób nowotworowych” w pełni spełnia warunki określone w ustawie z dnia 18 marca 2011 r. o zmianie ustawy - Prawo o szkolnictwie wyższym, ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz o zmianie niektórych innych ustaw.

W związku z powyższym wnioskuję do Wysokiej Rady Instytutu Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu o dopuszczenie Pana mgr inż. Pawła Borunia do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnoszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej Pana mgr inż. Pawła Borunia pt. „Opracowanie i optymalizacja nowych metod wykrywania dziedzicznych predyspozycji do występowania chorób nowotworowych”, ze względu na bardzo wysoki poziom przedstawionych badań i ich wyjątkowe znaczenie w diagnostyce i leczeniu chorób.



Kierownik Katedry i Zakładu
Biochemii i Biologii Molekularnej

Prof. dr hab. Paweł P. Jagodziński

Prof. dr hab. n. med. Paweł P. Jagodziński