

dr hab. med. Radosław Mądry
specjalista ginekolog położnik / specjalista ginekolog onkolog
Klinika Onkologii Katedry Onkologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego Poznań
ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań
tel +48 61 854 90 20, fax. +48 61 851 04 90
komórka +48 501 149 213
radoslaw.madry@skpp.edu.pl
rmadry@ump.edu.pl

Poznań 06-02-2021

Recenzja pracy doktorskiej mgr Sebastiana Zięby pod tytułem: **ANALIZA PANELU MUTACJI SOMATYCZNYCH WYBRANYCH GENÓW W PŁASKONABŁONKOWYM RAKU SROMU.**

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska jest wydrukiem komputerowym liczącym 86 stron. Rozprawa oparta jest na trzech pracach opublikowanych w latach 2018 - 2020 o łącznym współczynniku oddziaływania 13,116.

Zbiór prac poprzedzony jest typowym w tej formie rozpraw doktorskich częścią, na którą składa się: wstęp, cel pracy oraz streszczeniem po polsku i po angielsku

W wstępie autor przedstawił epidemiologię, oraz podstawy leczenia oraz opis procesów karcinogenezy prowadzących do rozwoju raka sromu w tym szczególnie płaskonabłonkowego raka sromu (ang. vulvar squamous cell carcinoma, VSCC). Przedstawił jego podział na raki związane z infekcją wirusem brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (hrHPV) i raki niezależne od tej infekcji (odpowiednio hrHPV(+) i hrHPV(–) VSCC).

Opisał również procesy prowadzące do rozwoju tego nowotworu na podłożu śródnabłonkowej neoplazji dużego stopnia (ang. high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) dla hrHPV(+)VSCC oraz śródnabłonkowej neoplazji typu zróżnicowanego (ang. differentiated-type vulvar intraepithelial neoplasia, dVIN), której często towarzyszy obecność liszaju twardzinowego (łac. lichen sclerosus, LS) w przypadku HrHPV(–) VSCC.

Celem pracy była analiza mutacji somatycznych w wybranych genach w HSIL, dVIN, LS oraz VSCC. Przyjęto założenie, że określenie panelu mutacji somatycznych u pacjentek ze zmianami przednowotworowymi oraz rakiem sromu umożliwi identyfikację mutacji powstających podczas inicjacji karcynogenezy, a także prawdopodobnie takich, które zwiększają ryzyko progresji zmian przedrakowych do VSCC. Za dodatkowy cel postawiono ocenę korelacji między obecnością wykrytych mutacji a występowaniem infekcji hrHPV. Ponadto zaplanowano ujawnienie szlaków biologicznych i interakcji, w których uczestniczą białka kodowane przez geny ze zidentyfikowanymi mutacjami. Przeznaczeniem analizy interakcji było wskazanie – na podstawie rezultatów badań mutacji somatycznych – potencjalnych leków w terapii systemowej chorych na VSCC.

W kolejności publikacji oraz umieszczenia w rozprawie zawarte są prace:

Zieba S. Kowalik A, Zalewski K, Rusetska N, Goryca K, Piaścik A, Misiek M, Bakula-Zalewska E, Kopczyński J, Kowalski K, Radziszewski J, Bidziński M, Góźdz S, Kowalewska M. **Somatic mutation profiling of vulvar cancer: Exploring therapeutic targets.** Gynecol Oncol. 2018;150(3):552-561. doi:10.1016/j.ygyno.2018.06.026

Wskaźnik IF: 4,540

Punktacja MNiSW: 140

2. **Zieba S.** Pouwer, A.-F.W, Kowalik A, Zalewski K, Rusetska N, Bakula-Zalewska E, Kopczyński J, Pijnenborg J.M.A, de Hullu J.A, Kowalewska M. **Somatic Mutation Profiling in Premalignant Lesions of Vulvar Squamous Cell Carcinoma.** Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 480.

Wskaźnik IF: 4,183

Punktacja MNiSW: 140

3. **Zieba S.** Chechlińska M, Kowalik A, Kowalewska M. **Genes, pathways and vulvar carcinoma - New insights from next-generation sequencing studies.** Gynecol Oncol. 2020; S0090-8258(20)31119-7.

Wskaźnik IF: 4,393

Punktacja MNiSW: 140

Po publikacjach znajduje się ich omówienie a następnie podsumowanie wyników oraz wnioski. Jako integralna część pracy po artykułach załączone są kopie oświadczeń

wszystkich współautorów, wyrażających zgodę na przedłożenie wyżej wymienionych prac przez mgr Sebastiana Zięby jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Po oświadczeniach znajdują się 3 zgody Komisji Bioetycznych.

Prace kończy spis piśmiennictwa zawierający 24 pozycje, z których 17 (70%) jest z okresu ostatnich 5 lat.

Receznia pracy mgr Sebastiana Zięby pod tytułem: **ANALIZA PANELU MUTACJI SOMATYCZNYCH WYBRANYCH GENÓW W PŁASKONABŁONKOWYM RAKU SROMU** była dla mnie ogromną przyjemnością. Uważam, że praca jest doskonała pod względem zarówno merytorycznym jak i edytorskim.

Przedstawione przez autora 5 wniosków na podstawie analizy mutacji somatycznych w próbkach tkankowych HSIL, dVIN, LS oraz VSCC są logiczne i poparte prawidłowym wnioskowaniem.

Autor stwierdza, że:

- obecność wspólnego, niezależnego od infekcji hrHPV, profilu mutacji w VSCC,
- mutacje w genie *TP53* jako wczesne zmiany, pojawiające się już podczas inicjacji karcynogenezy VSCC, zarówno w hrHPV(+) jak i hrHPV(–) VSCC,
- mutacje w genie *CDKN2A* jako przyczynę większego ryzyka progresji w przypadkach dVIN niż w HSIL, prawdopodobny brak genetycznych zjawisk, które uwierzytelniałyby koncepcję LS jako zmiany prekursorowej VSCC,
- możliwość zastosowania inhibitorów PI3K/AKT/mTOR jako nowej metody systemowego leczenia chorych na VSCC.

Oprócz istotnego wpływu na badania podstawowe w zakresie podłoża molekularnego raka sromu wnioski te są istotne także z punktu klinicznego - wskazują na możliwe nowe drogi terapii nowotworu, który jest obecnie raczej „zapomnianym rakiem” wśród nowotworów ginekologicznych.

W podsumowaniu: uzyskane dane poddano analizie za pomocą właściwie dobranych metod badawczych i przedstawione za pomocą przejrzystych tabel i rycin. Dyskusja jest oparta na nowoczesnym piśmiennictwie, przeprowadzono logicznie. Autor cytuje istotne prace dotyczące leczenia VSCC oraz diagnostyki genetycznej w obrębie tego nowotworu.

Uważam, że przedmiot pracy, dobór metody badawczej, prezentacja wyników, dyskusja

oraz wnioski odpowiadają kryteriom stawianym pracom doktorskim. W podsumowaniu uważam, że przedstawiona mi rozprawa odpowiada warunkom określonym w art. 13. Ust 1 Ustawy z dnia 14.03.2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki. W związku z powyższym przedkładam Radzie Naukowej **Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej – Curie Państwowego Instytutu Badawczego** w Warszawie wniosek o dopuszczenie mgr Sebastiana Zięby do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Równocześnie wnoszę do Rady o wyróżnienie powyższej pracy za jej jakość co poprzez publikację potwierdziły zespoły redakcyjne dwukrotnie Gynecologic Oncology oraz redakcja International Journal of Molecular Sciences.

Z wyrazami szacunku

Radosław Mądry

3735244 | Dr hab. n. med. Radosław Mądry
specjalista ginekolog-położnik
specjalista ginekolog-onkolog
tel. 501 149 213