

II Katedra i Klinika Ginekologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Tomasz Rechberger
20-954 Lublin, ul. Jaczewskiego 8; Tel. +48/81 7244 686, Fax. +48/81 7244 849

Lublin 12/6/2022

Ocena dysertacji doktorskiej mgr Agnieszki Podgórskiej p.t. „Ocena
prognostycznego znaczenia ekspresji wybranych białek i genów działających
w sieci TP53 u pacjentek z rakiem jajnika” wykonanej w Narodowym
Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie –Państwowym Instytucie
Badawczym w Warszawie pod kierunkiem naukowym

Prof. dr hab. n. med. Jolanty Kupryjańczyk

Rak jajnika w chwili obecnej jest najbardziej niebezpiecznym nowotworem żeńskich narządów
rodnych z racji wysokiej śmiertelności, jaką się charakteryzuje. W Polsce co roku odnotowuje się
około 3600 nowych przypadków raka jajnika, zaś około 2600 kobiet umiera z powodu tego
nowotworu. Niestety, częstość zachorowania na nowotwory jajnika w Polsce była o 15% wyższa w
porównaniu do średniej z krajów Unii Europejskiej (dane z roku 2009). W związku z powyższym,
każde badanie analizujące potencjalne znaczenie wybranych białek oraz genów u kobiet z rakiem
jajnika (wczesnym bądź zaawansowanym) jest bardzo ważnym uzupełnieniem całokształtu naszych
starań nad wyjaśnieniem patogenezы tego nowotworu, a także nad możliwością włączenia do
leczenia nowych opcji terapeutycznych. Ponadto, przedstawione do oceny wyniki badań wpisują się
w szeroki nurt zainteresowań badawczych Zespołu naukowego kierowanej przez Promotorkę

rozprawy doktorskiej, Panią Profesor Jolantę Kupryjańczyk, który od wielu lat publikuje prace analizujące znaczenie zaburzeń strukturalnych składowych szlaku TP53 w nowotworach narządu rodniczego kobiety oraz w nowotworach gruczołu piersiowego (prace cytowane w Bibliografii: 28-29, 39, 75-77, 124).

W przedstawionej mi do oceny dysertacji doktorskiej mgr Agnieszka Podgórska wykonała badanie poziomu ekspresji wybranych białek i genów (*MDM2*, *HUWE1* i *14-3-36*; nazwy genów dobrze byłoby pisać kursywą) w grupie 239 zaawansowanych raków jajnika (ekspresję mRNA wykonano na materiale 74 zaawansowanych raków jajnika). Zbadano zależności pomiędzy poziomem ekspresji wybranych białek a czynnikami kliniczno-patologicznymi nowotworu stosując odpowiednią analizę statystyczną, ale także zaprezentowano analizę korelacji pomiędzy ekspresją *MDM2*, *HUWE1*, *SNF* a genem supresorowym *TP53*.

Przedstawiony do recenzji manuskrypt składa się z 126 stron starannie przygotowanego wydruku komputerowego z szeregiem schematów, tabel, oraz kolorowych zdjęć. Poniżej pozwolę sobie, w skróconej formie, poddać analizie treść recenzowanej dysertacji doktorskiej.

Na początku swojej pracy, Autorka zaprezentowała starannie przygotowany spis zastosowanych w pracy skrótów (strony 6-8). We wstępie dysertacji Autorka szczegółowo omówiła epidemiologię oraz przedstawiła teorie powstawania raka jajnika (strony 10-15) wraz z aktualną klasyfikacją tego nowotworu według FIGO (strony 12-15). Rozdział 1.2 pozwolił na zapoznanie się przez Recenzenta z różnymi teoriami powstawania tego nowotworu na przestrzeni ostatnich lat. W formie zwięzłej zaprezentowano leczenie raka jajnika, prezentując opisowo oraz schematycznie najczęściej stosowane leki przeciwnowotworowe. Następnie Autorka omówiła składowe szlaku *TP53*, odnosząc się do ich roli w cyklu podziałowym komórki. Wybrane białka, które zostały poddane analizie w niniejszej dysertacji, opisano na stronach 23-30, załączając czytelne kolorowe schematy ich budowy strukturalnej oraz wzajemnych interakcji.

Celem niniejszej pracy było oznaczenie immunohistochemicznej ekspresji wybranych białek szlaku TP53 (MDM2, HUWE1 i 14-3-36) w zaawansowanych nowotworach jajnika. Ponadto, na mniejszej grupie przypadków, wykonano oznaczenie poziomu ekspresji w/w genów, korelując wyniki z danymi poziomu ekspresji TP53. Poddano także ocenie statystycznej związek poziomu ekspresji białek z danymi kliniczno-anatomopatologicznymi PacjenteK.

Badana grupa obejmowała 239 skrawków uzyskanych od chorych z zaawansowanym klinicznie rakiem jajnika w przedziale wiekowym pomiędzy 20 a 78 (średnia 55) rokiem życia. Wśród badanych skrawków większość stanowiły raki podtypu surowiczego (n=178; 74.5%) i endometrioidalnego (n=10; 4,2%). Do badania pobierano materiał z pierwszej laparotomii, zaś leczenie chorych przebiegało według ogólnie zaaprobowanych schematów terapeutycznych. Większość PacjenteK (n=177; 74%) była w IIIC stopniu klinicznego zaawansowania choroby według FIGO. Warto podkreślić przedstawienie przed Doktorantkę bardzo szczegółowej charakterystyki badanej grupy (Tabela 2). Na prowadzone doświadczenia uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Narodowym Instytucie Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie - Państwowym Instytucie Badawczym w Warszawie (39/2007). Metodyka pracy została przedstawiona ze szczegółami, co świadczy o bardzo dobrej znajomości warsztatu naukowego. Analiza statystyczna została opisana prawidłowo, stosując ogólnie przyjęte testy.

Wyniki - zaprezentowane na 20 stronach wydruku komputerowego - ułożone są w kolejności badanych białek. Zwracają uwagę zdjęcia immunohistochemiczne prezentujące różne poziomy ekspresji białek (zdjęcie numer 4 nie jest niestety czytelne), zaś rozkład poszczególnych poziomów ekspresji prezentuje Tabela 4. Następnie Autorka zaprezentowała odniesienie poziomu ekspresji genów do czynników kliniczno-anatomopatologicznych, oraz ich wpływ na przeżycie chorych (OS, DFS) oraz na zastosowaną chemioterapię. Zwróciły uwagę Recenzenta 3 wyniki: „...poziom ekspresji białka MDM2 wykazywał statystycznie istotny związek z

odpowiedzią raka jajnika na chemioterapię...”, „... negatywny wpływ wysokiego poziomu ekspresji białka HUWE1 (wpływał) na czas całkowitego przeżycia pacjentek z rakiem jajnika, ale tylko w podgrupie nowotworów z akumulacją białka TP53...”, oraz „...wysoki poziom ekspresji białka 14-3-36 trzykrotnie zwiększał ryzyko całkowitej remisji w podgrupie pacjentek bez akumulacji białka TP53...”. Warto także dodać wpływ nadekspresji badanych genów (*MDM2*, *HUWE1*) na czas całkowitego przeżycia (OS), oraz na czas wolny od choroby (DFS) pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika (14-3-36). Ponadto, poziomy ekspresji badanych białek wykazały statystycznie istotny związek ze statusem TP53.

Rozbudowana Dyskusja, przedstawiona na stronach od 67 do 91, w sposób czytelny prezentuje porównanie uzyskanych wyników badań z danymi literaturowymi. Jakkolwiek długa, pozwala ona na zapoznanie się z wynikami badań ogólnoswiatowych, dla przykładu Tabela 13, a także wskazuje na możliwość zastosowania uzyskanych wyników w onkologii ginekologicznej (dla przykładu „...Terapia z zastosowaniem inhibitora *MDM2* mogła być szczególnie skuteczna u pacjentek z wysokim poziomem ekspresji tego białka, które według badań przedstawionych w niniejszej pracy, wykazywały gorszą odpowiedź na leczenie...”). Jakkolwiek tylko zaawansowane (stopnie IIB/C do IV) nowotwory jajnika były celem niniejszego opracowania, to „... Oznaczanie poziomu ekspresji tych białek i genów może być przydatne w celu dobrania odpowiedniej terapii w zależności od profilu ekspresji pacjenta...”.

Trzy rozbudowane wnioski są przedstawione na stronie 92. Wskazują one na znaczenie uzyskanych wyników w odniesieniu do możliwego ich zastosowanie w ginekologii onkologicznej. Oprócz statusu badanych białek, ważne jest też jednoczesne oznaczanie zmian immunohistochemicznych oraz zaburzeń strukturalnych genu supresorowego *TP53*, na co Doktoranta zwróciła uwagę. Powiązanie obu tych zmian może mieć istotne znaczenie w terapii tej grupy chorych.

Streszczenia w języku polskim oraz języku angielskim, umieszczone są za Wnioskami. Bibliografia zawiera 166 pozycji literaturowych, w większości z ostatnich 10 lat. Sugerowałbym cytowanie literatury według jednego schematu (według nazwiska pierwszego Autora bądź według kolejności cytowania prac w dysertacji). Recenzent z satysfakcją zwrócił uwagę na liczne cytacje prac polskich Naukowców. W rozdziale X, Addendum, Doktorantka przedstawiła Tabele i Wykresy uzupełniając dane umieszczone w tekście pracy.

Podsumowując, recenzowana dysertacja mgr Agnieszki Podgórskiej jest bardzo starannie przygotowanym i zredagowanym opracowaniem w którym Doktorantka wykazała znaczenie poziomu ekspresji wybranych białek szlaku TP53 u pacjentek z zaawansowanym nowotworem jajnika. Poziomy ekspresji białek, jak również analizowanych niezależnie genów, mogą być potencjalnymi markerami tak długości czasu przeżycia chorych z zaawansowanym klinicznie rakiem jajnika, jak również ich potencjalnej wrażliwości na chemioterapię. Włączenie odpowiedniej terapii przeciwnowotworowej w zależności od profilu ekspresji wybranych markerów może być użyteczne w leczeniu pacjentek z rakiem jajnika, szczególnie w zaawansowanych stadiach choroby. Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki oraz nowatorski charakter części prezentowanych danych wnoszę do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie o dopuszczenie mgr Agnieszki Podgórskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wyróżnienie pracy odpowiednią nagrodą będzie odzwierciedleniem bardzo wysokiego poziomu merytorycznego prezentowanych wyników.

Andrzej Salmusz
Dubl 12/6/2022