

Warszawa 2014. 12. 31

**Ocena rozprawy na stopień doktora nauk biologicznych mgr
Anny Supernat zatytułowanej: „ Analiza wybranych markerów
molekularnych w raku trzonu macicy ”.**

W ciągu ostatnich kilku lat nastąpił znaczący postęp w badaniach molekularnych którego celem jest poszukiwanie czynników predykcyjnych wykorzystywanych w leczeniu nowotworów. Naukowcy szukają nowych technologii polegających na wyborze indywidualnych terapii dla konkretnych chorych. Terapie celowane mają zwiększać skuteczność leczenia i przełamywać oporność poszczególnych klonów komórek guza na stosowane leki. Aby sprostać tym wyzwaniom prowadzone są liczne prace polegające na poszukiwaniu nowych markerów molekularnych i ocenie ich przydatności klinicznej. Badania z tego zakresu mają bardzo istotne znaczenie użytkarne. Rak trzonu macicy stanowi nadal poważny problem zarówno dla onkologów jak i organizatorów ochrony zdrowia w naszym kraju. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce w roku 2010 zachorowało na raka endometrium 5125 kobiet.

Nowotwór stanowi zbiór klonów komórkowych które podlegają szeregowi procesów transformacji oraz proliferacji, jednak w różnym pod względem intensywności zakresie. Poznanie kolejnych mechanizmów molekularnych regulacji procesów nowotworzenia, pozwala dokonać nowych i precyzyjnych podziałów nowotworów, ustalając systematykę guzów pod względem prognostycznym i predykcyjnym.

Cel który postawiła sobie doktorantka był bardzo istotny i inspirujący dla poszerzenia wiedzy o raku trzonu macicy. Badanie wybranych markerów diagnostycznych, prognostycznych i predykcyjnych raka trzonu macicy pozwoliło usystematyzować wiedzę w tym zakresie oraz ustalić które z poszczególnych zestawów markerów mają istotną wartość kliniczną.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska składa się z zbioru 4 artykułów które zostały opublikowane w impaktowanych czasopismach medycznych.

W pierwszym artykule „A multimarker qPCR platform for characterisation of endometrial cancer” doktorantka uwagę skoncentrowała na zmianie liczby kopii genów w aspekcie diagnostycznym i prognostycznym. Analizowano próbki guzów pozyskane od 157 chorych. Wykazano wysoką zależność pomiędzy aktywacją szlaku sygnałowego *ERBB/P13K/Akt* a stopniem klinicznego zaawansowania, stopniem histologicznej dojrzałości, typem II raka trzonu macicy i tendencją do przerzutowania guza. Dodatkowym celem przedstawionej pracy była analiza ekspresji mammaglobiny, istotnego markera diagnostycznego wykorzystywanego w zaawansowanym stadium raka piersi. Nie wykazano aby badany marker był niezależnym czynnikiem prognostycznym u chorych na raka trzonu macicy.

W kolejnym opublikowanym opracowaniu zatytułowanym: „Deregulation of *RAD 21* and *RUNX1* expression in endometrial cancer” doktorantka podjęła się analizy znaczenia tych kohezyn w znaczeniu prognostycznym. Wykazano znaczącą korelację w ekspresji obydwu tych markerów w komórkach nowotworowych u chorych na raka trzonu macicy. Jednocześnie ekspresja *RAD 21* była znacząco wyższa w zaawansowanych przypadkach oraz u chorych z niskim stopniem dojrzałości nowotworu i z naciekaniem szyjki macicy. Analizując ekspresję *RUNX1* w aspekcie prognostycznym, wykazano jedynie trend choć bez istotności statystycznej w przypadkach z ujemnymi węzłami chłonnymi oraz u chorych z nieendometrioidalnym typem nowotworu.

W publikacji nr 3 „Epithelial – mesenchymal transition and cancer stem cells in endometrial cancer” doktorantka postanowiła zbadać ekspresję markerów

tranzycji epithelialno – mezenchymalnej (EMT) i markerów macierzystości komórek guza oraz przeanalizować ewentualne związki pomiędzy tymi procesami u chorych na raka endometrium. Niestety nie wykazano korelacji z fenotypem CSCs poziomu ekspresji czynników transkrypcyjnych SNAIL i SLUG. Wykazano jednak że obniżona ekspresja genu *SLUG* (markera EMT) może służyć jako istotny czynnik prognostyczny w raku trzonu macicy.

Ostatnia z publikowanych prac zatytułowana „Tumour heterogeneity at protein level as an independent prognostic factor in endometrial cancer” to bardzo interesujące i unikalne opracowanie. Analizowano zjawisko heterogenności guza i zróżnicowanie funkcji białek w poszczególnych subklonach nowotworu. Materiał do badań wykorzystywał próbki guza pobrane od 364 chorych. Zarówno liczebność grupy badanej jak i czas obserwacji klinicznej (średnio 72,5 m-ca) pozwalają na wyciągnięcie bardzo istotnych i unikalnych wniosków.

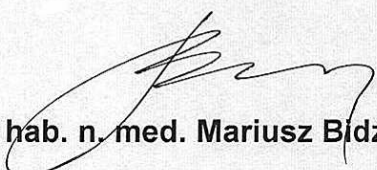
Do badań użyto panelu 14 białek i analizowano które z guzów pierwotnych mają cechy heterogenności. Wykazano że 9 spośród 14 białek wskazuje na istnienie heterogenności i zjawisko to silnie koreluje z agresywnym przebiegiem choroby.

Badany czynnik heterogenności 9 wyżej wymienionych białek okazał się niezależnym czynnikiem prognostycznym w analizie wielowariantowej, co dodatkowo stanowi o unikalności klinicznej opracowania.

Przeprowadzone przez doktorantkę prace wskazują na Jej bardzo zaawansowany warsztat badawczy oraz znakomitą analizę i interpretację uzyskanych wyników co zasługuje na szczególne podkreślenie. Zamieszczenie prac w tak prestiżowych pismach jak: *Oncology Letters* czy *Anticancer Research* świadczą o poziomie dokonań naukowych doktorantki.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska w spełnia wymogi stawiane pracom na stopień doktora nauk biologicznych i wnioskuję do Rady Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii UG i GUMed o dopuszczenie mgr Anny Supernat do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Zwracam się jednocześnie do Wysokiej Rady o wyróżnienie rozprawy
doktorskiej mgr Anny Supernat.


Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński