



UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Kierownik Katedry Morfologii i Embriologii Człowieka

Zakładu Histologii i Embriologii

prof. dr hab. Piotr Dzięgiel

RECENZJA

rozprawy doktorskiej Mgr Honoraty Łukasiewicz

pt.: „Badanie polimorfizmów genu receptora estrogenowego alfa ($E\alpha$, ESR1)

u kobiet chorych na raka jajnika”

Rak jajnika jest jednym z najgroźniejszych oraz najtrudniej rozpoznawanych (szczególnie we wczesnym stadium zaawansowania) nowotworem u kobiet. Z tego też względu charakteryzuje się największym odsetkiem niepowodzeń terapeutycznych przy zastosowaniu skojarzonych i nowoczesnych metod leczenia. Pomimo stałego postępu wiedzy w zakresie biologii nowotworów, wczesnej diagnostyki, szeroko zakrojonych działań profilaktycznych oraz zdobyczy biologii molekularnej, która już na stałe wpisała się w obszar badań nad chorobami nowotworowymi, w dalszym ciągu nie wytypowano czułego i specyficznego markera/markerów raka jajnika, który pozwalałby na wczesne wykrycie tej choroby oraz równie wczesne, skuteczne leczenie. Mając na uwadze powyższe jest oczywistym, że wszelkie kierunki badań zmierzające do poprawienia ww. sytuacji w przypadku tego konkretnego nowotworu są jak najbardziej wskazane i zasługują na uznanie. Także (dzięki postępom biologii molekularnej), zaawansowane badania genetyczne, a w tym analiza polimorfizmów poszczególnych genów, związanych z różnorodnymi białkami zaangażowanymi w szeroko pojęty proces transformacji nowotworowej, stanowią nowoczesne podejście do problematyki opisanej powyżej. Z tego też względu, badania Pani Mgr Honoraty Łukasiewicz pod kierownictwem Pani Prof. dr hab. Beaty Smolarz, jednoznacznie wpisują się w nowoczesny trend onkologii eksperymentalnej i klinicznej.

Poszukiwanie nowych markerów predykcyjnych oraz prognostycznych, a także umożliwiających wczesną diagnostykę w raku jajnika, w mojej ocenie jest priorytetowe, szczególnie ze względu na dużą umieralność pacjentek dotkniętych tym schorzeniem.

Przedstawiona do oceny praca doktorska składa się z dwunastu rozdziałów i ma typowy układ monograficzny, który ustawowo jest dopuszczalny w ubieganiu się o stopień doktora nauk medycznych.

W części wstępnej doktoratu, Kandydatka szeroko omawia epidemiologię, czynniki ryzyka, profilaktykę, zagadnienia kliniczne oraz patomorfologiczne związane z rakiem jajnika. Pozwala to czytelnikowi na przyswojenie odpowiedniej wiedzy, niezbędnej do dalszego studiowania badanego zagadnienia. Na szczególną uwagę zasługuje podrozdział dotyczący roli receptorów estrogenowych w transformacji nowotworowej ww. guzów. Reasumując, „Wstęp” jest bardzo dobrze zredagowany i napisany, a niewielkie pomyłki gramatyczne oraz interpunkcyjne w żadnym stopniu nie wpływają na wartość merytoryczną tej części pracy doktorskiej. Jednakże, jako recenzent mam nieliczne uwagi i sugestie, które mogą się przydać w późniejszym przygotowaniu publikacji. Na stronie 13 omówiono tzw. „Grading” czyli stopień zróżnicowania histologicznego badanych guzów jajnika. W mojej ocenie, z patomorfologicznego punktu widzenia, informacje oraz opis powinny być rozszerzone, ponieważ stwierdzenie samego odsetka komórek mniej i bardziej zróżnicowanych nie oddaje sedna problematyki. Ponadto, czy tak obszerne rozbudowanie rozdziału dotyczącego mutacji genów BRCA1/BRCA2 jest niezbędne w tej pracy?

Cele pracy są sformułowane przejrzysto i zawierają niezbędne zadania badawcze jakie doktorantka postawiła sobie w realizacji dysertacji.

Kolejnym rozdziałem w omawianej monografii jest część trzecia: „Materiały i metody”. Tu również nie mam większych uwag, gdyż całość zaplanowanych badań została prawidłowo skonstruowana metodycznie, a archiwalny materiał badawczy pochodzący z Zakładu Patomorfologii Klinicznej ICZMP, kierowanego przez Panią Prof. dr hab. Hannę Romanowicz gwarantuje rzetelne przeprowadzenie eksperymentów. Jedyna uwaga, a w zasadzie pytanie, dotyczy aspektu jednorodności grupy badawczej. Czy w przyszłych, ewentualnych badaniach, zasadnym byłoby stworzenie jednorodnej histologicznie oraz liczbowo grupy badawczej? Czy mogą istnieć różnice pod względem polimorfizmów pojedynczych genów (w tym badanych przez doktorantkę) w odniesieniu do typu histologicznego raka jajnika, w tym także typu molekularnego (podobnie jak w raku gruczołu piersiowego)? Dodatkowo,

sugerowałbym aby tabele 13 oraz 14 umieścić w dodatkowym rozdziale przeznaczonym na załączniki.

Nie mam również uwag do rozdziału przedstawiającego uzyskane przez Doktorantkę wyniki. Zaprezentowane w odpowiedniej kolejności z licznym ilustracjami w postaci figur i tabel, w sposób klarowny prezentują osiągnięte rezultaty oraz pozwalają na wysnućie kluczowych wniosków.

Do rozdziału zatytułowanego właśnie „Wnioski” mam generalną uwagę i zastrzeżenie. Zgodnie z przyjętymi zasadami oraz układem pracy doktorskiej w postaci monografii, wnioski nie powinny być syntetycznym powtórzeniem najważniejszych osiągniętych rezultatów lecz ich uogólnieniem może nawet w ujęciu ich zastosowania w przyszłości, w klinice onkologicznej. Jednakże, co chciałbym podkreślić, jest to opinia, która w żadnym stopniu nie może wpływać na całościową ocenę przekazanej mi do recenzji pracy doktorskiej.

Rozdziałem zamykającym część opisową ocenianej monografii oczywiście jest „Dyskusja”. Z reguły jest to rozdział, który doktorantom sprawia najwięcej trudności i często nie spełnia swojej roli. Pani mgr Honorata Łukasiewicz z tego zdania wywiązała się bardzo dobrze. Na początku powtórnie, aczkolwiek skrótowo, wprowadza czytelnika w zagadnienia będące przedmiotem Jej rozprawy, a następnie płynnie przechodzi do porównywania, a nawet konfrontacji uzyskanych przez Siebie wyników z rezultatami osiągniętymi i publikowanymi przez innych autorów. Przytaczane, cytowane piśmiennictwo jest aktualne i zbieżne z tematyką badań Doktorantki, co pozwala na przeprowadzenie krytycznej analizy. Można zatem stwierdzić, że obecność genotypu „CC” w polimorfizmie rs2234693 może zwiększać ryzyko zapadalności na raka jajnika, a genotyp „TT” może obniżać takie ryzyko. Z kolei w polimorfizmie rs9340799, obecność genotypu GG może być istotnym czynnikiem ryzyka występowania raka jajnika. Powyżej przedstawione rezultaty oraz pozostałe mogą odgrywać ważną rolę we wczesnej diagnostyce, ocenie predykcyjnej oraz prognostycznej, jednakże w odczuciu recenzenta wcześniej zaprezentowane eksperymenty powinny być przeprowadzone na znacznie liczniejszych oraz bardziej jednorodnych grupach badawczych. Oczywiście jest dla oceniającego, że sugestia ta nie odnosi się do recenzowanej pracy doktorskiej lecz do ogólnego stwierdzenia, które może być pomocne w aplikacji o środki na dalsze, szeroko zakrojone badania tego typu.

Na koniec mojej oceny chciałbym podkreślić niebagatelny fakt, a mianowicie doktorantka jest magistrem pielęgniarstwa ze specjalizacją z chorób wewnętrznych. Nie często się zdarza (mając na uwadze moje doświadczenie akademickie), że kandydaci tego

kierunku podejmują tak trudne metodycznie wyzwanie. Tym bardziej jestem pełen uznania dla wkładu pracy Doktorantki w kontekście zaplanowanych i przeprowadzonych z pełnym sukcesem badań, które jak jestem przekonany w najbliższym czasie zaowocują uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych.

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska Pani Mgr Honoraty Łukasiewicz spełnia ustawowe wymagania i kryteria tj.: oryginalność rozwiązania problemu naukowego, wykazania się ogólną wiedzą teoretyczną w zakresie tematyki pracy, a także potwierdza umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Biorąc pod uwagę powyżej zawarty tekst recenzji oraz będąc przekonanym, że Mgr Honorata Łukasiewicz, na podstawie ocenianej pracy doktorskiej oraz pozostałych wymaganych ustawowo kryteriów, spełnia wymogi do nadania stopnia doktora nauk medycznych w dyscyplinie nauki medyczne, zawarte w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2024 poz. 1571 z późn. zm.), wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi o nadanie Jej Osobie stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Ponadto, mając na uwadze nowatorstwo tematyki badań oraz wykorzystanie różnorodnych metod badawczych, wnioskuję o wyróżnienie pracy doktorskiej.



Prof. dr hab. Piotr Dziegiel

Wrocław, 6.10.2025