



KATEDRA GINEKOLOGII
KLINIKA ONKOLOGII GINEKOLOGICZNEJ

P.O. KIEROWNIKA KATEDRY, KIEROWNIK KLINIKI
PROF. DR. HAB. N. MED. EWA NOWAK-MARKWITZ

ul. Polna 33
60-535 Poznań

tel. 061 841 93 30, 841 93 07
e-mail: onko@ump.edu.pl

Poznań, 15.12 2025r.

Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Anny Bogaczyk pt. „Znaczenie kliniczne zmian ekspresji wybranych mikroRNA w diagnostyce i leczeniu raka endometrium”.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. med. Anny Bogaczyk liczy 134 strony oprawionego jednostronnego wydruku. Została przygotowana na podstawie trzech publikacji, które ukazały się w indeksowanych czasopismach. Rozprawa składa się z typowych części dla tego typu opracowań, mianowicie: ze wstępu, celu badań, opisu materiału, zastosowanych metod diagnostycznych, reprintów wymienionych powyżej publikacji, ich omówienia, wniosków, piśmiennictwa, streszczeń w języku polskim i angielskim oraz kopii zgód współautorów i komisji bioetycznej.

Wstęp składa się z dwóch części. W pierwszej części Autorka zawarła podstawowe informacje dotyczące raka endometrium a w części drugiej przekazała współczesną wiedzę dotyczącą mikroRNA. Omówiła mechanizmy regulujące ekspresję genów w karcinogenezie raka endometrium ze szczególnym uwzględnieniem roli RNA. Opisała RNA niekodujące, w tym mikroRNA, które pełnią wielorakie, niepoznane całkowicie role w transkrypcji, transporcie i regulacji produkcji białek w komórce. To z kolei bezpośrednio przekłada się na procesy proliferacji, inwazji i migracji oraz też tranzycji nabłonkowo-mezenchymalnej. Wydaje się, że coraz lepsze poznanie funkcji poszczególnych mikroRNA i ich miejsca w komórkowych szlakach molekularnych jest kluczowe dla wyjaśnienia licznych niewiadomych dotyczących działania komórek. Autorka wskazała liczne przykłady znanych mikroRNA, dla których wykazano ich modulacyjny wpływ na rozwój nowotworów ale także na skuteczność leków systemowych stosowanych w terapii.

Na bazie znanych z publikacji informacji Autorka rozprawy wyznaczyła sobie cel pracy, którym było badanie zmian w ekspresji wybranych mikroRNA u chorych na raka endometrium. Na podstawie wcześniej cytowanych publikacji Doktorantka wybrała do badań

trzy prekursory mikroRNA (miR-205-5p, miR-222-3p i miR-21-5p). Założyła wykazanie zmian w ekspresji tych miR w tkance oraz surowicy krwi u chorych na raka endometrium w porównaniu z grupą kobiet zdrowych. W celu określenia przydatności planowanych badań dla praktyki klinicznej Autorka założyła przeprowadzenie oceny pomiarów ekspresji w tkance i porównania ich z ekspresją w surowicy. Poza tym Doktorantka badała zależność pomiędzy masą ciała oraz chorobami współistniejącymi u chorych na raka.

Kolejny rozdział obejmuje opis badanych grup. Materiał tkankowy uzyskano od 111 pacjentek, surowicę od 18 chorych. Grupa kontrolna składała się z 19 kobiet. Oceniam, że grupy zostały wybrane właściwie, choć można mieć zastrzeżenia do ich liczebności i w konsekwencji do wyników analiz statystycznych.

Na kilku następnych stronach Autorka opisała szczegółowo metody, które były stosowane w czasie przeprowadzania badań. Przedstawiono metodę izolacji miR z tkanek oraz z surowicy i następnie dalsze rutynowe procesy stosowane przy ocenie ekspresji RNA. Na zakończenie tej części zamieszczono metody analizy statystycznej, które mają zastosowanie w ocenie wyników. Ten rozdział Rozprawy został zredagowany poprawnie, bez zastrzeżeń.

Kolejny rozdział obejmuje wyniki i ich omówienie będące formą dyskusji. Stanowią go trzy publikacje, które ukazały się w recenzowanych czasopismach, co pozwala na pominięcie szczegółowych ich recenzji i pozwoli skupić się na opisie uzyskanych wyników.

Pierwsza publikacja jest publikacją poglądową, w której Doktorantka niezwykle wyczerpująco przedstawiła aktualną wiedzę na temat mikroRNA. Wynika z niej jasno, że te małe cząstki mogą pełnić przeróżne role w komórkach i tkankach zdrowych i chorych; ich ekspresja może zmieniać się z wiekiem i w trakcie różnych stanów zaburzonej homeostazy i stosowanego leczenia. Jednakże, publikacja jednocześnie pokazuje nam trochę: „wiem, że nie wiem”, czyli, że proces zrozumienia działania mechanizmów regulujących życie komórki będzie jeszcze wymagał czasu i badań.

Kolejna publikacja jest już skupiona na prowadzonych badaniach mikroRNA w tkankach raka endometrium. W badaniu zaobserwowano istotne zmiany w ekspresji analizowanych mikroRNA u chorych na raka endometrium w porównaniu do grupy kontrolnej. Zaobserwowano nadekspresję miR-205-5p u chorych na raka endometrium. Autorka wspomina też o nadekspresji tego RNA u chorych z EIN, choć nie utworzono takiej grupy chorych; rozumiem, że były to chore, u których rak współistniał z EIN. Niezbyt szczęśliwe jest też nazwanie stopnia zróżnicowania raka G3 jako „o wysokim stopniu rozwoju raka”. W tym podrozdziale Doktorantka dokonała analizy cech podmiotowo-

przedmiotowych towarzyszących zwykle chorym na raka endometrium, to jest otyłości, nadciśnienia i cukrzycy. Nie wykazała wpływu tych parametrów na ekspresję żadnego z mikroRNA. Ciekawe wyniki uzyskano badając ekspresję jądrowego genu jakim jest SNORD48. Uległa ona obniżeniu u chorych na raka w porównaniu do kobiet z grupy kontrolnej, co zakładając jego raczej stabilną ekspresję w większości komórek, może być markerem procesu nowotworowego (choć kompletnie nie wiemy czemu on służy!).

W trzeciej publikacji Autorzy ocenili możliwość użycia mikroRNA jako markerów procesu nowotworowego w endometrium. Wobec wykazania nadekspresji miR-205-5p w tkankach i zmniejszonej ekspresji miR-222-3p w tkance i surowicy wysunięto wniosek o możliwym wykorzystaniu tych RNA jako markerów raka endometrium. Wyniki tej publikacji omówiono konfrontując je z danymi z piśmiennictwa.

Omówienie wyników badań, zarówno w drukowanych publikacjach jak również w przedstawionej do oceny pracy doktorskiej w zostało przeprowadzone prawidłowo, z uwzględnieniem aktualnego stanu wiedzy popartego piśmiennictwem.

Kolejny rozdział stanowią wyniki. Zostały przedstawione w nietypowy sposób, opisowo.

Należy przyjąć, że wniosek pierwszy wskazuje, że zaobserwowano zmiany w ekspresji mikroRNA u chorych na raka endometrium.

Wniosek drugi mówi, że jednak jądrowe RNA SNORD48 i U6 nie mogą być markerami ze względu na swą małą stabilność podczas zastosowanych metod. Jednak w opinii recenzenta nie wyklucza to takiego ich zastosowania przy wykorzystaniu innych metod badawczych.

Wniosek trzeci stwierdza brak związku ekspresji wybranych przez Autorkę mikroRNA z chorobami towarzyszącymi rakowi endometrium oraz stadium rozwoju raka i jego zróżnicowania histologicznego (grading).

Wniosek czwarty wskazuje, że należałoby rozwijać wykorzystanie i komercjalizować mikroRNA-222-3p do celów diagnostycznych.

Wnioski zostały sformułowane w sposób dość jasny, czytelny. Odpowiadają na zadane cele pracy. Potwierdza to, że Doktorantka przeprowadziła rozprawę w sposób prawidłowy. Wyzaczyła sobie temat pracy, zebrała piśmiennictwo, czego wyrazem jest doskonała publikacja pogładowa, postawiła sobie ambitny cel pracy, wybrała i opanowała metodę, zgromadziła materiał, wykonała badania i poddała je ocenie. Przekonała się też, że nie zawsze wszystko zadziała jak sobie założymy (SNORD48 i U6), ale warto próbować.

Uważam, że przedłożona rozprawa lek. med. Anny Bogaczyk pt. **„Znaczenie kliniczne zmian ekspresji wybranych mikroRNA w diagnostyce i leczeniu raka endometrium”** spełnia w pełni założenia rozprawy doktorskiej i wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Collegium Medicum Uniwersytetu Rzeszowskiego o dalsze procedowanie procesu doktorskiego.