

Prof. dr hab. Dariusz Rakus
Zakład Fizjologii i Neurobiologii Molekularnej
Uniwersytet Wrocławski
ul. Sienkiewicza 21
50-335 Wrocław

Wrocław, 07.08.2023

OCENA

Rozprawy doktorskiej Pani Anety Popiel-Kopaczyk

pt. „Ekspresja testyny oraz markerów przejścia epitelialno-mezenchymatycznego w rakach szyjki macicy oraz zmianach przedinwazyjnych”

Nowotwory szyjki macicy są jednym z częstszych nowotworów u kobiet, a w Polsce odnotowuje się około 3000 zachorowań rocznie na ów nowotwór. O ile 5-letni wskaźnik przeżywalności leczonych pacjentek wynosi około 50-60%, to w przypadku przedinwazyjnego raka szyjki macicy można uzyskać niemal całkowitą, stuprocentową wyleczalność.

Tak więc poszukiwania wiarygodnego markera stopnia nowotworzenia oraz szybka diagnostyka i wykrycie choroby na wczesnym etapie są kluczem do skutecznej terapii raka szyjki macicy.

Zespół kierowany przez Pana profesora Piotra Dziągła od lat zajmuje się poszukiwaniem markerów różnych nowotworów, a także poznawaniem funkcji fizjologicznych/patofizjologicznych owych nowoodkrytych cząsteczek markerowych (białek i mikroRNA). Poznanie bowiem właściwości takich cząsteczek i ich biologicznej funkcji może potencjalnie zostać wykorzystane do stworzenia nowych, skutecznych terapii przeciwnowotworowych.

Jednym z białek potencjalnie zaangażowanych w proces nowotworzenia jest testyna.

Białko to jest obecne we wszystkich zdrowych komórkach, a jego stężenie jest zredukowane w nowotworach; pełni ono więc funkcję antyonkogenu, a co najmniej jest istotne dla hamowania ruchliwości komórek nowotworowych. Nie wiadomo jednak, w którym momencie życia komórki ulegającej procesowi nowotworzenia następuje obniżenie ekspresji tego białka.

Tak więc celem pracy Pani Anety Popiel-Kopaczyk było poznanie poziomu testyny i skorelowanie jej z poziomem markerów przejścia epitelialno-mezenchymalnego (Ki67 i p16) w rakach szyjki macicy oraz, co kluczowe, w stanach/zmianach przedinwazyjnych.

Wyniki swoich badań Doktorantka opublikowała w trzech wieloautorskich pracach doświadczalnych w czasopismach z zakresu biologii i medycyny molekularnej i klinicznej. We wszystkich pracach Pani Aneta Popiel-Kopaczyk była wiodącym autorem.

Doktoranta pokazała, że poziom testyny jest istotnie obniżony w komórkach raka szyjki macicy w porównaniu do prawidłowych komórek tworzących ową strukturę; był on jednocześnie odwrotnie skorelowany ze zmianami poziomu czynników transkrypcyjnych. Co ciekawe, w komórkach epitelialnych neoplazji szyjki macicy (a więc stanu przednowotworowego), poziom testyny wzrastał wraz z zaawansowaniem stopnia neoplazji. To bardzo istotna obserwacja, zarówno z punktu widzenia terapii, jak i badań podstawowych, jako że zaawansowany stan neoplazji szyjki macicy rodzi wysokie prawdopodobieństwo rozwinięcia się stanu nowotworowego. W tym kontekście nie jest zaskakującym, że Doktorantka oszacowała, iż najwyższy poziom czynników, które są zaangażowane w przejście epitelialno-mezenchymalne (ale są obecne także w niemal wszystkich nietransformowanych nowotworowo komórkach, w tym w komórkach epitelialnych neoplazji szyjki macicy) występuje w najbardziej zaawansowanym stanie neoplazji. Wydaje mi się intrygującym, dlaczego Doktorantka obserwowała dalszy wzrost poziomu owych czynników (SNAIL, TWIST i SLUG) w rozwijającym się raku szyjki macicy; tzn. dlaczego w G2 poziom tych czynników był wyższy niż w G1?

Wyniki Doktorantki, poza dostarczeniem bardzo istotnej informacji na temat nowego markera wskazującego stan „przedrakowy” szyjki macicy niosą także szereg pytań:

- 1) Dlaczego ekspresja testyny wzrasta wraz z zaawansowaniem stopnia neoplazji? (choć obserwowany jest już wzrost czynników zaangażowanych w przejście epitelialno-mezenchymalne).
- 2) Jaki może być czynnik „włączający” mechanizm obniżający poziom testyny w nowotworach? I czy owo obniżenie wynika z zahamowania transkrypcji, degradacji mRNA, czy też degradacji białka?

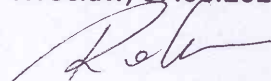
Pytania powyższe nie zmieniają faktu, że Doktorantka przedstawia bardzo ciekawe i cenne obserwacje, a więc część badawczą pracy Doktoranta oceniam więc bardzo wysoko.

Nie mam więc żadnych wątpliwości, że odkrycia Doktorantki wnoszą nie tylko istotną wiedzę prognostyczną, ale także dotyczącą biologii raka szyjki macicy i stanu przednowotworowego. Co więcej mogą one stanowić podstawę do stworzenia nowych terapeutycznych.

Na tej podstawie stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm. oraz stawiam wniosek o dopuszczenie Pani Anety Popiel-Kopaczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie zwracam się do Rady Naukowej Dyscypliny z propozycją nagrodzenia rozprawy.

Wrocław, 07.08.2023



Prof. dr hab. Dariusz Rakus