

**I KATEDRA GINEKOLOGII I POŁOŻNICTWA  
UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI  
Klinika Medycyny Płodu i Ginekologii  
Kierownik Katedry i Kliniki:  
Prof.dr hab.med.Piotr Sieroszewski  
ul. Wileńska 37, 94-029 Łódź  
tel/fax (42) 686-04-71  
e-mail: [igp@csk.umed.lodz.pl](mailto:igp@csk.umed.lodz.pl)**

Łódź, 02.01.2019 r.

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Jakuba Malinowskiego zatytułowanej „Genetyczne predyspozycje do raka endometrium - analiza polimorfizmu pojedynczych nukleotydów C1772T genu HIF-1α.”

Na wstępie pragnę podkreślić, że z zainteresowaniem przeczytałem przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską podejmującą ważny temat współczesnej ginekologii.

W Polsce rak endometrium jest obecnie najczęściej występującym nowotworem narządu rodnych kobiet wyprzedzając częstością występowania raka szyjki macicy. Jest to choroba uwarunkowana cywilizacyjnie, wiążąca się w znacznej mierze z otyłością wynikającą z trybu życia i sposobu odżywiania.

Współczesne metody leczenia raka błony śluzowej trzonu macicy dają stosunkowo dobre wyniki 5 letniego przeżycia. Jednak nie osiągnięto do tej pory przełomu terapeutycznego, ponieważ nie opracowano dotychczas żadnej metody mogącej określić precyzyjnie grupę wysokiego ryzyka zachorowania. Wspomniane powyżej pomyślnie rokowanie po zastosowanym leczeniu wynika głównie z wczesnego rozpoznania choroby dzięki zgłoszeniu się pacjentki zaniepokojonej pojawieniem się krwawienia z dróg rodnych. Ponadto rak endometrium pojawiający się u kobiet otyłych w wyniku hiperestrogenizmu z reguły jest lepiej zróżnicowany histologicznie, co poprawia szanse przeżycia po leczeniu operacyjnym. Niestety próby stworzenia metody screeningu ultrasonograficznego nie powiodły się. Ani klasyczne obrazowanie ani techniki 3D czy Dopplerowskie nie pokazują precyzyjnie grupy

wysokiego ryzyka raka endometrium natomiast są jatrogenną przyczyną wielu niepotrzebnych zabiegów diagnostyki inwazyjnej.

Badania Doktoranta poruszają nowy, ciekawy wątek diagnostyki raka błony śluzowej trzonu macicy dotycząc badań roli polimorfizmów nukleotydów 1772C/T (rs11549465) genu HIF-1 $\alpha$  jako czynnika ryzyka choroby nowotworowej endometrium.

Jestem przekonany, że praca doktorska lek. med. Jakuba Malinowskiego wpisuje się w nurt kluczowych badań obecnej ginekologii a wybór ciekawego tematu i metodyki badania wynika z doświadczenia naukowego i wiedzy praktycznej promotora prof. Jacka Wilczyńskiego.

Praca doktorska została zredagowana klasycznie, zawiera 110 stron i jest podzielona na 14 rozdziałów. Rozdziały poprzedza spis treści, natomiast spis rycin i tabel znajduje się na końcu dysertacji.

W bardzo obszernym wstępie zawarte jest szerokie omówienie kolejnych zagadnień będących tematyką pracy. Opisana została epidemiologia, patogenezą, podziały, histologia, objawy, oraz diagnostyka raka błony śluzowej trzonu macicy.

Dokładnie omówiono sposoby leczenia i czynniki prognostyczne leczenia oraz molekularne aspekty nowotworzenia w endometrium. Rzeczowo zredagowane podrozdziały dostarczają czytelnikowi obszerne kompendium wiedzy na temat raka endometrium uzasadniając dobór tematyki pracy badawczej. Wyczerpująco omówiono genetyczne podstawy choroby nowotworowej poruszając po kolei zagadnienia niestabilności mikrosatelitarnej, genu PTEN, K-ras,  $\beta$ -kateniny, p53 oraz innych. Następnie omówiono rolę polimorfizmów pojedynczych nukleotydów genu HIF-1  $\alpha$  w nowotworzeniu podkreślając rolę hipoksji guza jako czynnika rozwoju choroby nowotworowej. Szczegółowo omówiono budowę genu HIF-1  $\alpha$ , jego aktywację, mechanizmy regulujące, geny docelowe i rolę w progresji nowotworów.

Następnie przedstawiono cel pracy którym jest próba oceny roli polimorfizmu pojedynczych nukleotydów 1772C/T (rs11549465) genu HIF-1 $\alpha$  jako czynnika wpływającego na ryzyko rozwoju raka endometrium.

Cele szczegółowe obejmują:

- Analizę genetyczną częstości występowania genotypów C/C, C/T i T/T oraz alleli Ci T polimorfizmu pojedynczych nukleotydów 1772C/T (rs11549465) genu HIF-1 $\alpha$  u pacjentek z rakiem endometrium oraz w grupie kontrolnej.
- Określenie związków pomiędzy polimorfizmem 1772C/T (rs11549465) HIF-1 $\alpha$  a wystąpieniem raka endometrium.
- Oszacowanie roli polimorfizmu 1772C/T (rs11549465) genu HIF-1 $\alpha$  jako czynnika ryzyka raka endometrium.



Badaniami objęto wycinki z guzów w łącznej liczbie 100, pobrane od pacjentek z rakiem endometrium leczonych operacyjnie a grupę kontrolną stanowiły próbki DNA uzyskane od 100 dobranych wiekowo kobiet, u których nie stwierdzono występowania raka endometrium. Opisana dokładnie metodyka badania w tym izolacja DNA oraz reakcji PCR-RFLP nie budzi zastrzeżeń.

Zebrane dane przeanalizowano używając typowych metod statystycznie prawidłowo dobranych do postawionych zadań badawczych.

Opisując wyniki pokazano i porównano występowanie genotypów i częstość alleli polimorfizmu 1772C/T genu HIF1 $\alpha$  w grupie pacjentów z rakiem endometrium oraz kontrolnej. Następnie przedstawiono wyniki analizy rozkładu genotypów i częstości alleli polimorfizmu 1772C/T w zależności od gradingu raka endometrium, stopnia zaawansowania wg FIGO oraz masy ciała (BMI). Podsumowanie opisano w punktach co jest przejrzystym streszczeniem osiągniętych wyników. Natomiast niezrozumiałym dla recenzenta jest kolejny podrozdział w którym zawarte są wnioski będące interpretacją wyników. Uważam, że powinno to znaleźć się w dyskusji wyników własnych albo w końcowych wnioskach będących podsumowaniem całej pracy.

W rozdziale dyskusja Doktorant dokładnie opisuje doniesienia autorów polskich i światowych odnośnie przedstawionych wcześniej badań polimorfizmów jako czynnika ryzyka raka endometrium oraz innych nowotworów złośliwych występujących u kobiet (szyjki, jajnika i nie tylko). Dyskusja odnosi się do wyników uzyskanych w badaniach własnych w stosunku do obserwacji opublikowanych w piśmiennictwie światowym. Zwraca uwagę świadome podejście Doktoranta do własnych wyników badań poprzez cytowanie doniesień pokazujących wyniki odmienne od uzyskanych w recenzowanej pracy. Świadczy to o dojrzałości naukowej lek. med. Jakuba Malinowskiego jak i doświadczeniu badawczym promotora prof. Jacka Wilczyńskiego. Walorem pracy jest zauważenie wpływu polimorfizmu C1772C/T na ekspresję genu HIF1 $\alpha$ . Znajduje to także miejsce w dyskusji podnosząc wartość pracy o ułożenie jej wyników w praktycznym aspekcie wpływu na nowotworzenie. Ciekawym elementem badań jest odniesienie wyników rozkładu genotypów i częstości alleli polimorfizmu C1772C/T do zależności od masy ciała kobiety (jej BMI). Jak wiadomo ryzyko wystąpienia raka endometrium jest skorelowane z wzrostem masy ciała pacjentki. Także wyniki leczenia zależą od innych obciążeń chorobowych kobiety otyłej, u której rokowanie jest gorsze.

Chciałbym podkreślić znaczenie powyższych spostrzeżeń stanowiących o nowatorstwie i wysokiej wartości pracy badawczej opisanej w recenzowanej dysertacji doktorskiej. Jest to pierwsza w Polsce próba oceny ryzyka wystąpienia raka błony śluzowej macicy na podstawie polimorfizmu 1772C/T genu HIF1 $\alpha$ . Autor podkreśla także trudności organizacyjne, metodyczne i finansowe we wprowadzeniu testu do zastosowania praktycznego do czego m.in. potrzebne by było wykonanie badania na szerokiej grupie kobiet.

Jak wspominałem wcześniej w tekście recenzji 4 wnioski zostały przedstawione nietypowo przed dyskusją. Z wniosków wyróżnić należy wyraźne podkreślenie roli allelu C w podwyższeniu ryzyka raka endometrium szczególnie w grupie kobiet otyłych.

W rozdziale będącym spisem piśmiennictwa zawarte jest 224 pozycje autorów polskich i światowych, z których duża część jest opublikowana ponad 10 lat temu i mogłaby zostać usunięta zwiększając przejrzystość i aktualność cytowań w dysertacji.

Z obowiązku recenzenta muszę jednocześnie podkreślić niewielkie uchybienia stylistyczne znalezione w trakcie lektury rozprawy. W tekście oraz spisie piśmiennictwa widoczne jest kilka drobnych błędów literowych i edycyjnych, które zostały omówione z doktorantem.

Pozostałe uwagi są umieszczone w treści recenzji, tym niemniej fakty te mają znaczenie uboczne, nie umniejszając wartości rozprawy jako całości opracowania naukowego.

Moja całościowa ocena jest wysoka i wyraża pełne przekonanie o samodzielności lekarza medycyny Jakuba Malinowskiego w rozwiązaniu problemu naukowego oceny roli polimorfizmu 1772C/T genu HIF1 $\alpha$  w ryzyku rozwoju raka endometrium. Rozprawa dowodzi szerokiej wiedzy i świadczy o dobrym przygotowaniu warsztatu badawczego przez Doktoranta co zaowocowało właściwym opracowaniem uzyskanych wyników i wyciągnięciem prawidłowych wniosków.

Reasumując mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lekarza medycyny Jakuba Malinowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego i przyznanie mu tytułu doktora nauk medycznych.

Z wyrazami szacunku

KIEROWNIK  
I Katedry i Kliniki Ginekologii i Pielęgniarstwa  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
Prof. dr hab. n. med. Piotr Sieroszewski

Prof. dr hab. n. med. Piotr Sieroszewski