



Universitätsmedizin Greifswald · Fleischmannstraße 8 · 17475 Greifswald

**Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe**

Direktor: Prof. Dr. med. Marek Zygmunt

Telefon: +49 (0)3834 86-6500

Telefax: +49 (0)3834 86-6501

E-Mail: [frauenklinik@med.uni-greifswald.de](mailto:frauenklinik@med.uni-greifswald.de)

Datum: 07.11.2022

### Ocena pracy doktorskiej autorstwa Anny Erol

“Analiza transkryptomyczna surowiczego raka jajnika wysokozróżnicowanego odkrywa markery molekularne o potencjalnym zastosowaniu w terapii lub diagnostyce.”

#### Zakres i treść

Rak jajnika (RJ) jest jednym z najbardziej śmiertelnych nowotworów ginekologicznych i główną przyczyną śmiertelności z powodu raka u kobiet. Najczęstszym i najbardziej agresywnym rodzajem RJ jest surowiczy rak jajnika wysokozróżnicowany (*ang. HGSOC*). Ze względu na bezobjawowy charakter często diagnozowana jest w zaawansowanym stadium. Co więcej, niektóre z tych pacjentek rozwijają oporność na chemioterapię, co drastycznie wpływa na ich szanse na przeżycie. W celu opracowania nowych podejść terapeutycznych konieczne jest lepsze zrozumienie szlaków zaangażowanych w progresję HGSOC i rozwój oporności wielolekowej.

W swojej pracy Pani Erol postawiła sobie za cel scharakteryzowanie sygnatury transkryptomicznej tkanek nowotworowych HGSOC (n=33) i porównanie ich z próbkami kontrolnymi tkanek jajnika bez choroby onkologicznej (n=33). Analiza powinna również koncentrować się na wzajemnych powiązaniach między konkurującymi endogennymi RNA, w tym mRNA, lncRNA i miRNA. Poprzez identyfikację kluczowych genów o zróżnicowanej ekspresji należy zidentyfikować potencjalne leki do leczenia HGSOC. Komisja Bioetyczna Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wyraziła zgodę na pobranie próbek i uzyskano pisemną świadomą zgodę wszystkich pacjentów włączonych do badania.

  
Robert Filipowicz

Praca Pani Erol została dobrze zaprojektowana i rozpoczęła się od izolacji mRNA z tkanki guza HGSOC oraz kontrolnej tkanki jajnika. Następnie, próbki poddano sekwencjonowaniu RNA, a następnie analizie różnicowej ekspresji mikro RNA (miRNA) i długich niekodujących RNA (lncRNA). Na podstawie tych danych zaproponowano sieć współzawodniczących endogennych RNA (ceRNA). Dalszą analizę funkcjonalną przeprowadzono przy użyciu specjalistycznego oprogramowania (clusterProfiler in Gene Ontology database i Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes). W połączeniu z opisem i analizą czynników transkrypcyjnych związanych z siecią, możliwe było zidentyfikowanie kluczowych mechanizmów molekularnych podczas rozwoju i wzrostu HGSOC. W wyniku tego zidentyfikowano szlak PI3K / Akt jako potencjalny cel terapeutyczny. Na podstawie dalszej analizy bioinformatycznej (np. w Cmap Drug Repurposing Hub) pani Erol zidentyfikowała cząsteczki kandydujące na lek do leczenia HGSOC przez szlak PI3K, takie jak PI-103 i ZSTK474.

Praca ta dostarcza nowych danych na temat interakcji między genami związanymi z rakiem, ceRNA i czynnikami transkrypcyjnymi w HGSOC. Ponadto identyfikacja genów o różnej ekspresji może pomóc w ustaleniu potencjalnych biomarkerów choroby nowotworowej.

### Struktura

Wprowadzenie zawiera precyzyjny opis znaczenia tematu badawczego. Przedstawiono szczególnie dokładny opis rozwoju metod o wysokiej wydajności. Dodatkowo, zaprezentowano doskonały opis współzawodniczących endogennych RNA, co jest fundamentalne dla zrozumienia strategii metodologicznej. Aby osiągnąć swoje cele naukowe, pani Erol użyła najnowocześniejszych metod opartych na sekwencjonowaniu RNA oraz szerokiej analizie bioinformatycznej.

Opis metod jest wystarczający, ale można skorzystać z dalszych szczegółów dotyczących uzyskiwania próbek. Jednak metody bioinformatyczne są bardzo dobrze wyjaśnione i dostarczają szczegółowych informacji o narzędziach i poprawkach statystycznych.

Wyniki prezentowane są w logiczny, zrozumiały sposób wraz z wysokiej jakości danymi liczbowymi. Należy zaznaczyć, że ryciny/tabele nie zawsze są zgodne z kolejnością przedstawioną w tekście, choć nie stanowi to większej niedogodności dla zrozumienia tekstu.

  
*Robert Fehlings*



Praca zawiera bogate i przejrzyste omówienie wyników bez nadinterpretacji danych. Dane są osadzone w kontekście literaturowym i oferują eksperymentalne alternatywy dla wzbogacenia przedstawionych stwierdzeń. Zakończenie jest zwarte, ale proste i podkreśla najważniejsze aspekty pracy. Część dotycząca perspektyw na przyszłość mogłaby zyskać na głębszym omówieniu aspektów klinicznych, w których można zastosować wyniki.

Monografia ma strukturę oczekiwaną dla pracy naukowej i jest napisana poprawnie pod względem naukowym.

### **Wniosek**

Rozprawa Pani Erol wygenerowała nową wiedzę z zakresu onkologii a autorka wykazała się solidnym zrozumieniem aktualnego stanu wiedzy w obszarze badań oraz znajomością najważniejszej i aktualnej literatury. Wyniki są przedstawione w sposób przejrzysty, z odpowiednimi kontrolami i analizą statystyczną oraz omówione w odniesieniu do badań innych osób. Praca wykazała również dobre zrozumienie przez autorkę implikacji pracy w szerszym kontekście naukowym.

Złożona praca spełnia wymagania regulaminu studiów doktoranckich Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku do uzyskania stopnia naukowego doktora i jest na tyle obszerna, aby przyznać Pani Erol stopień naukowy doktora. Rekomenduję przyjęcie rozprawy do publicznej obrony.

[podpis nieczytelny]

Marek Zygmunt, MD, PhD

Profesor / Kierownik Katedry

[pieczęć okrągła o treści w języku niemieckim]

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GREIFSWALD · KÖRPERSCHAFT DES ÖFFENTLICHEN RECHTS  
VORSTAND: Prof. Dr. Uwe Reuter (VV/ÄV) · Toralf Giebe (KV) · Prof. Dr. Karthans Endlich (WV)  
AUF SICHTSRATSVORSITZENDER: Dr. Tilmann Schweisfurth  
Fleischmannstraße 6 · 17475 Greifswald · Tel.: +49 (0) 3834 86 0 · www.medizin.uni-greifswald.de

SEITE 3/3



DIE DEUTSCHEN  
UNIVERSITÄTSKLINIKA®

Ja, Robert Filipowicz, tłumacz przysięgły języka angielskiego wpisany na listę tłumaczy przysięgłych Ministra Sprawiedliwości pod numerem TP/1166/05, stwierdzam zgodność powyższego tłumaczenia z oryginałem dokumentu.

Białystok, dn. 08.11.2022

Rep. 2435 / 2022

  
*Robert Filipowicz*

