

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 5 im. Św. Barbary
41-200 Sosnowiec
Plac Medyków 1
Tel.: +48 (0) 32 3682739
E-Mail: dkokocinska@op.pl

Ocena dorobku naukowego, osiągnięć dydaktycznych i organizacyjnych Dr n. med. Luizy Kańczugi-Koda w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego

1. Dane biograficzne i działalność zawodowa kandydatki.

Dr Luiza Kańczuga-Koda jest absolwentką Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Białymstoku, gdzie w 2000 roku uzyskała dyplom lekarza. Sześć lat później po ukończeniu studiów doktoranckich obroniła pracę doktorską p.t.: „*Badania ekspresji koneksyny 26, 32 i 43 oraz białek adhezyjnych – E-kadheryny i β -kateniny w gruczolakach i rakach jelita grubego*” i uzyskała stopień naukowy doktora nauk medycznych.

W 2010 roku dr Kańczuga-Koda zdobyła tytuł specjalisty w dziedzinie patomorfologii. Kandydatka od 2002 roku związana jest z Zakładem Patomorfologii Lekarskiej AM w Białymstoku, gdzie odbyła 4 – letnie studia doktoranckie. Po obronie pracy doktorskiej była do 2010 roku rezydentem w powyższym Zakładzie Patomorfologii, a po uzyskaniu specjalizacji z patomorfologii została tam zatrudniona jako starszy asystent i pracuje do chwili obecnej.

2. Charakterystyka i ocena dorobku naukowego.

Od początku pracy zawodowej zainteresowania dr Kańczugi-Kody koncentrują się na białkach będących składnikami budulcowych połączeń międzykomórkowych typu gap, którymi są koneksyny i ich udziałem w procesie nowotworzenia. Na uwagę zasługują prace poświęcone ocenie wybranych koneksyn w procesie przerzutowania. Zainteresowania kandydatki dotyczą głównie dwóch nowotworów – raka piersi i jelita grubego.

Habilitantka wykazała jako pierwsza na świecie, że w raku piersi dwie koneksyny Cx26 i Cx43 uczestniczą w procesie przerzutowania do węzłów chłonnych oraz, że w pierwotnych guzach piersi obserwuje się zaburzenia ekspresji Cx43. Na uwagę zasługują wyniki badań, w których dr Kańczuga-Koda potwierdziła, że przyczyną zaburzonej komunikacji z udziałem połączeń typu gap w komórkach nowotworowych jest cytoplazmatyczna lokalizacja białka. Ciekawym spostrzeżeniem wynikającym z przeprowadzonych badań jest stwierdzenie, że wzrost ekspresji koneksyn może świadczyć o wyższym stopniu zróżnicowania komórek nowotworowych w ognisku przerzutowym oraz, że obecność koneksyn dodatnich przerzutów pochodzących z koneksynujemnych guzów podkreśla, że komórki nowotworowe nabywają właściwości do przerzutowania.

W kolejnych pracach Habilitantka podjęła ocenę trzech wybranych koneksyn Cx26, Cx32 i Cx43 w ścianie jelita grubego, wykazując szczególnie ekspresję koneksyny 26, a następnie wyniki własnych badań zastosowała w gruczolakach i rakach jelita grubego. Wykazała obniżoną ekspresję Cx26. Dr Kańczuga-Koda podjęła również w przeprowadzonych badaniach próbę wyjaśnienia komunikacji międzykomórkowej typu gap z mechanizmami apoptozy. Stwierdziła istotną statystycznie korelację pomiędzy Cx26, Cx46 i proapoptycznym białkiem Bak, co sugeruje udział koneksyn w regulacji procesu apoptozy.

Szeroko zaplanowane i wykonane przez Habilitantkę badania, które składają się na Jej dorobek naukowy dotyczą oceny udziału czynników wzrostu i hipoksji w procesie nowotworzenia. Przedmiotem oceny był receptor insulino-podobnego czynnika wzrostu typu I (IGF – IR) oraz związanych z nim białek sygnalizacyjnych. Wiadomo, że IGF – IR umożliwia przeżycie komórek przez zahamowanie procesów apoptozy.

Habilitantka, w raku piersi wykazała zależność pomiędzy ekspresjami IGF-IR i receptorów estrogenowych α i β oraz brak tych zależności w przerzutach do węzłów chłonnych. Do bardzo ciekawych spostrzeżeń należy stwierdzenie, że wpływ IGF -IR nie zależy od współdziałania z białkami Bcl-2 i Bax, a ekspresja Bax wydaje się być niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Przeciwnie nadekspresja IGF – IR i brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych przemawia za korzystną rokowniczo ekspresją tego receptora.

W badaniach dotyczących substratu receptora insulinowego typu I (IRS- 1) Habilitantka dowiodła udziału tego białka w progresji raka piersi oraz podkreśliła różnice pomiędzy ogniskiem pierwotnym a przerzutami do węzłów chłonnych.

Część swoich badań dr Kańczuga-Koda poświęciła roli białek, których ekspresja indukowana jest niedotlenieniem takich jak GLUT -1 oraz HiF 1 α w raku jelita grubego. Wykazała statystycznie istotną korelację pomiędzy ekspresją GLUT -1 oraz białkami Bcl i Bax, co przemawia za współdziałaniem tych białek regulatorowych w regulacji wzrostu i przeżycia komórek raka jelita grubego.

W kolejnych badaniach Habilitantka podjęła próbę oceny erytropoetyny, która podobnie jak GLUT-1 jest białkiem związanym z hipoksją i wewnątrzkomórkowego białka sygnalizacyjnego STAT 3, które nasila ekspresją erytropoetyny. Dr Kańczuga-Koda potwierdziła związek ekspresji EPO z GLUT-1 i Białkami Bcl i tym samym ich udziałem w przeżyciu komórek. Dane literaturowe na temat udziału leptyny w procesach angiogenezy skłoniły Habilitantkę do oceny jej udziału w procesie nowotworzenia .

Dr Kańczuga-Koda wykazała niską ekspresję leptyny i jej receptora w łagodnych zmianach gruczołu piersiowego oraz nadekspresję tych białek w tkance raka i przerzutach do węzłów chłonnych. Natomiast w błonie śluzowej gruczolaka i raka jelita grubego potwierdziła udział hipoksji w indukowaniu nadekspresji leptyny i jej receptora. Ponadto stwierdziła, że ekspresja leptyny oraz HiF-1 α korelują z ekspresją białka sygnalizacyjnego STAT3.

Dr Kańczuga-Koda jest autorem lub współautorem 52 publikacji – 45 oryginalnych prac twórczych, 4 prac poglądowych i 3 kazuistycznych. Sumaryczny IF: 60,207, a punktacja MNiSW : 707. Ponadto 7 oryginalnych prac twórczych i 1 poglądowa o IF: 11,388 i punktacja MNiSW 152 stanowią rozprawę habilitacyjną. Habilitantka ma też w dorobku 29 doniesień zjazdowych, krajowych i zagranicznych.

3. *Charakterystyka wskazanych osiągnięć wynikających z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.).*

Ocena osiągnięcia naukowego: „Rola koneksyn w procesie koreynogenezy”

Rozprawę stanowi 8 prac – 7 oryginalnych prac twórczych i 1 poglądowa o łącznej punktacji IF :11.388 i punktacji MNiSW 152. Przedstawiony nie do oceny cykl prac jest wynikiem wieloletnich badań dr Kańczugi-Kody nad rolą i udziałem koneksyn w procesie nowotworzenia, przede wszystkim w jelicie grubym, piersi i trzonie macicy. Cykl publikacji

jest tematycznie spójny i powstał w okresie po uzyskaniu stopnia naukowego doktora nauk medycznych.

Są to publikacje:

1. Sulkowski S, Kanczuga-Koda L, Koda M, Wincewicz A, Sulkowska M. Insulin-like growth factor-I receptor correlates with connexin 26 and Bcl-xL expression in human colorectal cancer. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006 Dec; 1090: 265-275.
2. Kanczuga-Koda L, Sulkowska M, Koda M, Rutkowski R, Sulkowski S. Increased expression of gap junction protein - connexin 32 in lymph node metastases of human ductal breast cancer. *Folia Histochemica et Cytobiologica* 2007; 45(1): 175-180.
3. Kanczuga-Koda L, Sulkowski S, Koda M, Wincewicz A, Rutkowski R, Moniuszko T, Sulkowska M. The role of connexins in carcinogenesis: Review of current knowledge. *Current Signal Transduction Therapy* 2007; 2(1): 49-56.
4. Lesniewicz T, Kanczuga-Koda L, Baltaziak M, Sulkowska M, Rutkowski R, Koda M, Sulkowski S. Expression of connexin 26 in endometrial adenocarcinoma – analysis of correlations with some anatomoclinical features. *Folia Histochemica et Cytobiologica* 2008; 46(2): 171-176.
5. Lesniewicz T, Kanczuga-Koda L, Baltaziak M, Jarzabek K, Rutkowski R, Koda M, Wincewicz M, Sulkowska M, Sulkowski S. Comparative evaluation of estrogen and progesterone receptor expression with connexins 26 and 43 in endometrial cancer. *International Journal of Gynaecological Cancer* 2009; 19(7): 1253-1257.
6. Wincewicz A, Baltaziak M, Kanczuga-Koda L, Lesniewicz T, Rutkowski R, Sobaniec-Lotowska M, Sulkowski S, Koda M, Sulkowska M. Aberrant distributions and relationships among E-cadherin, beta-catenin, and connexin 26 and 43 in endometrioid adenocarcinomas. *International Journal of Gynecological Pathology* 2010; 29(4): 358-365.
7. Kanczuga-Koda L, Koda M, Sulkowski S, Wincewicz A, Zalewski B, Sulkowska M. Gradual loss of functional gap junction within progression of colorectal cancer - a shift from membranous CX32 and CX43 expression to cytoplasmic pattern during colorectal carcinogenesis." *In Vivo* 2010; 24(1): 101-108.

8. Kanczuga-Koda L, Wincewicz A, Fudala A, Abrycki T, Famulski W, Baltaziak M, Sulkowski S, Koda M. E-cadherin and β -catenin adhesion proteins correlate positively with connexins in colorectal cancer. *Oncology Letters* 2014; 7: 1863-1870.

W organizmach wielokomórkowych komunikacja międzykomórkowa odbywa się za pośrednictwem wielu dróg, jednym z najbardziej rozpowszechnionych sposobów komunikacji są połączenia typu *gap*, które uczestniczą wyłącznie w procesie przepływu sygnałów pomiędzy komórkami. Z przeprowadzonych na świecie badań naukowych wynika, że komórki nowotworowe mają niewielką zdolność do komunikowania się między sobą, co pozwala im ignorować sygnały, które w tkankach prawidłowych utrzymują procesy proliferacji, różnicowania i apoptozy pod kontrolą organizmu. Jak wynika z dotychczasowych doniesień większość komórek nowotworowych wykazuje znacznie mniejszą ekspresję koneksyn i liczbę połączeń typu *gap* niż komórki zdrowe. Te informacje skłoniły Habilitantkę do podjęcia próby oceny wybranych koneksyn w procesie nowotworzenia w powyższych lokalizacjach.

Habilitantka jako pierwsza na świecie wykazała koneksyny 32 w komórkach raka piersi oraz wzrost ekspresji tej koneksyny w przerzutach tego raka do węzłów chłonnych. Koneksyna ta nie występuje w zdrowym nabłonku gruczołowym.

Dr Kańczuga-Koda zwróciła uwagę na znikomą liczbę doniesień o udziale koneksyn w patogenezie raka jelita grubego i to skłoniło ją do podjęcia badań, których wynik prezentuje w poz. 7, cyklu ocenianych prac stanowiących rozprawę habilitacyjną. Porównała ekspresję Cx32 i Cx43 w zdrowej tkance jelita grubego, w gruczolakach i rakach stosując technikę immunohistochemiczną oceny ekspresji białek. Wykazała, że w raku j. grubego komórki zachowują zdolność do produkcji koneksyn, ale tracą możliwość tworzenia połączeń typu *gap* i co z tego wynika komunikacji pomiędzy komórkami. Ciekawym spostrzeżeniem Habilitantki jest stwierdzenie, że utrata ekspresji koneksyn, a więc komunikacji typu *gap* jest wczesnym zjawiskiem w procesie karcynogenezy i może zachodzić już w stanach przednowotworowych oraz, że koneksyny kumulując się w cytoplazmie komórek nowotworowych mogą regulować proces wzrostu i różnicowania komórek, współdziałając z innymi białkami niezależnie od funkcjonowania połączeń komunikacyjnych. Ponadto dr Kańczuga-Koda jako pierwsza na świecie, opublikowała i wykazała, że zaburzenia lokalizacji koneksyn mogą być wynikiem zaburzeń ekspresji białek adhezyjnych E- kadheryny i β -kateniny odpowiedzialnych za utrzymanie połączeń *gap* w raku jelita grubego na świecie.

Habilitantka potwierdziła swymi badaniami korelacje Cx26 Cx43 z ekspresją E-kadheryny, a zatem fakt istnienia wzajemnych powiązań pomiędzy tymi białkami, że zmiany ekspresji białek adhezyjnych mogą wpływać na zaburzenie lokalizacji koneksyn w gruczolakoraku endometrium, co przedstawiła w 4:6 pozycji cyklu ocenianych prac.

Przedstawiony mi do oceny cykl prac zawiera dobrze przemyślana, zaplanowane, oparte na nowoczesnej metodologii i wykonane badania doświadczalne dotyczące problematyki patogenezы chorób nowotworowych. W każdej z zaprezentowanych prac cele badawcze zostały zrealizowane, pozwoliły uzyskać szereg nowych wiadomości i upoważniły do wyciągnięcia istotnych wniosków naukowych. Prace te stanowią oryginalne osiągnięcia osiągnięcie Autorki nie tylko poszerzając wiedzę dotyczącą mechanizmów nowotworzenia, ale mają również aspekt praktyczny.

Przedstawiony w postępowaniu habilitacyjnym cykl 8 prac jest spójny tematycznie, spełnia wszystkie stawiane w przewodzie habilitacyjnym kryteria i może być uznany za oryginalne osiągnięcia naukowe.

4. *Działalność dydaktyczna.*

Dr Luiza Kańczuga-Koda od 2002 roku prowadziła zajęcia dydaktyczne – ćwiczenia, seminaria i wykłady dla studentów III i IV toku Wydziału Lekarskiego oraz III roku stomatologii w Zakładzie Patomorfologii Klinicznej początkowo Akademii Medycznej w Białymstoku a od 2003 roku Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Habilitantka uczestniczyła również w przygotowaniu pytań tekstowych do egzaminów z patomorfologii, a w Zakładzie Patomorfologii Białostockiego Centrum Onkologii prowadziła wykłady z patomorfologii w ramach Ogólnopolskiego Kursu Doskonającego dla Techników Medycznych Radioterapii.

5. *Działalność organizacyjna.*

Działalność organizacyjna dr Kańczugi – Kody związana jest przede wszystkim z prowadzeniem badań naukowych, dydaktyki Uczelni przygotowywania kursów. Działa też aktywnie w Polskim Towarzystwie Patologów realizuje 2 profilaktyczne programy zdrowotne „Populacyjny program wczesnego wykrywania raka piersi” i „Populacyjny program profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy”. Dr Kańczuga-Koda aktywnie

uczestniczyła w realizacji Programu Współpracy Transgranicznej Polska – Białoruś – Ukraina 2007-2013

6. Podsumowanie.

Choroby nowotworowe, obok chorób o etiologii naczyniowej są 2 przyczyną zgonów wśród współczesnych społeczeństw. Od lat oczekuje się przełomu w badaniach nad rakiem i poznania i wyjaśnienia patomechanizmów nowotworzenia, które przyczynią się do opanowania tej choroby. Przedstawiony mi do oceny dorobek i osiągnięcia naukowe dr Luizy Kańczuga-Kody, których dobrą ilustracją jest cykl 8 spójnych tematycznie prac, powstałych po uzyskaniu stopnia doktora, wychodzą naprzeciw tym oczekiwaniom. Habilitantka porusza bardzo istotny problem komunikacji międzykomórkowej z udziałem połączeń typu *gap*, przybliży rolę koneksyn oraz wykazuje, że komórki nowotworowe mają małą zdolność komunikowania się między sobą i otaczającymi je komórkami zdrowymi, co pozwala im uciec od sygnałów i procesów będących pod kontrolą organizmu. Swoje bardzo wartościowe i nowoczesne badania koncentruje na raku piersi, jelita grubego i trzonie macicy.

Prowadzone badania i ich wyniki mają charakter pionierski w skali świata, co z jednej strony jest znakomitym osiągnięciem stawiającym dr Kańczuga-Koda wśród liderów i autorytetów w badaniach nad koneksynami, a z drugiej strony na pewno stanowiły trudność, gdyż jako pierwsze czy jedyne w skali świata nie mogły być porównywane ani dyskutowane z wynikami innych autorów. Bardzo wysoka ocena dorobku naukowego, w tym cyklu prac stanowiących podstawą do sformułowania wniosku o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych, osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne i zawodowe upoważniają mnie do stwierdzenia, że dr Kańczuga-Koda spełnia z naddatkiem wymogi i kryteria wymienione w obecnej ustawie o stopniach i tytułach. Habilitantka mimo młodego wieku jest w pełni ukształtowanym, pełnym energii lekarzem-naukowcem. Posiada imponujący i bardzo wartościowy dorobek naukowy, ma umiejętność planowania, organizowania i kierowania pracą twórczą, co szczególnie podkreślają oryginalne prace twórcze dotyczące teoretycznych problemów współczesnej onkologii i biologii nowotworów. Habilitantka ma cechy lidera, który potrafi planować i rozwiązywać problemy naukowe tak, aby osiągnąć założone cele. Kandydatka ma wiele godnych najwyższego uznania cech osobowości, które rokują dalszy szybki rozwój naukowy. Oryginalne, pionierskie osiągnięcia naukowe potrzebne i nowoczesne zasługują na najwyższe uznanie i wyróżnienie.

Dr Kańczuga-Koda ma już cechy samodzielnego pracownika nauki i bez wątpienia od wielu lat należy do najbardziej obiecujących młodych naukowców z dziedziny onkologii i ekspertów z zakresu koneksyn i oddziaływań międzykomórkowych. Po zapoznaniu się z otrzymaną dokumentacją z przedstawioną powyżej oceną z pełnym przekonaniem i ogromną przyjemnością popieram wniosek Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o wszczęcie procedury nadania dr Luizie Kańczudze-Koda stopnia naukowego doktora habilitowanego.


Prof. dr hab. n. med. Danuta Kokocińska