Warszawa 30.04.2014

Prof. dr hab. Janusz A. Siedlecki
Zakład Onkologii
Molekularnej i Translacyjnej
Centrum Onkologii-Instytut
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Ocena dorobku naukowego, działalności dydaktycznej i rozprawy habilitacyjnej pt. *„Badania nad podłożem molekularnym, etiopatogenezą i wczesnym rozpoznawaniem raka trzustki"*

dr n. medycznych Renaty Talar -Wojnarowskiej

Przebieg pracy zawodowej

Dr nauk medycznych Renata Talar-Wojnarowska ukończyła studia na Wydziale lekarskim Akademii Medycznej w Łodzi w 1999 r. Już w trakcie studiów rozpoczęła działalność w Kole Naukowym przy Klinice Chorób Przewodu Pokarmowego i Przemiany Materii uczestnicząc w pracach związanych z infekcją *Helicobacter pylori*. W roku 2000 po ukończeniu stażu podyplomowego w szpitalu im. M. Kopernika w Łodzi rozpoczęła studia doktoranckie w Klinice Chorób Przewodu Pokarmowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. W 2004 r. na podstawie pracy doktorskiej pt. *„Porównanie częstości występowania mutacji wybranych onkogenów i genów przeciwnowotworowych w trzustce chorych na przewlekłe zapalenie i raka tego narządu"* Rada Wydziału Lekarskiego nadała jej tytuł doktora nauk medycznych w zakresie medycyna. Promotorem tej pracy była prof. dr hab. n. med. Ewa Małecka-Panas. Praca ta została wyróżniona. Od 2005 r. do 2007 r. dr Renata Talar-Wojnarowska była zatrudniona w Klinice Chorób Przewodu pokarmowego na stanowisku asystenta a od 2007 do chwili obecnej na stanowisku adiunkta. W roku 2007 uzyskała specjalizacje z zakresu chorób wewnętrznych a w 2012 z gastroenterologii.

Jeszcze w czasie studiów na Wydziale Lekarskim dr Renata Talar-Wojnarowska przebywała przez 6 miesięcy na stypendium w ramach programu TEMPRA w Uniwersytecie Claud Bernard w Lyonie we Francji. Brak danych o odbyciu innych staży zagranicznych.

dr Renata Talar-Wojnarowska jest członkiem Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (jest członkiem Zarządu Oddziału Łódzkiego oraz Skarbnikiem a w latach 2010-2012 była członkiem Komisji Rewizyjnej), Polskiego Towarzystwa Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelit (od kwietnia 2012 jest członkiem Zarządu Oddziału

Łódzkiego) oraz członkiem European Pancreatic Club, International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association i Polsakiego Klubu Trzustkowego.

Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Dr Renata Talar-Wojnarowska prowadzi seminaria i ćwiczenia ze studentami IV roku Wydziału lekarskiego UM w Łodzi z zakresu gastroenterologii. Prowadzi też zajęcia ze studentami anglojęzycznymi II i IV roku z zakresu chorób wewnętrznych i gastoenterologii. W ramach samokształcenia ukończyła tygodniowy kurs z zakresu podstaw metodyki nauczania dyscyplin biomedycznych. Uzyskała także certyfikat uczestnictwa w rocznym kursie intensywnego nauczania języka angielskiego.

Była opiekunem naukowym trzech studentek Wydziału Lekarskiego UM w Łodzi, które studiowały w ramach indywidualnego toku studiów. Jest też opiekunem specjalizacji z chorób wewnętrznych i gastroenterologii.

Dr Renata Talar-Wojnarowska uczestniczyłam w organizacji II, III i IV Krajowej Konferencji Adeptów Fizjologii. Była tez członkiem Komitetu organizacyjnego Joint Meeting of European Pancreatic Club and International Pancreatic Association oraz VI Łódzkiego Weekendu Gastroenterologicznego i III Spotkania Polskiego Klubu Trzustkowego. Kilkukrotnie otrzymała nagrody JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi za działalność naukową.

Działalność i dorobek naukowy

Dr Renata Talar-Wojnarowska autorką 22 prac eksperymentalnych, z czego 5 wliczanych jest do dzieła. Sumaryczny IF prac eksperymentalnych wynosi 26,07 a po wyłączeniu 5 prac stanowiących dzieło wynosi 15,46. Ponadto habilitantka jest autorką 7 prac poglądowych, dwóch prac w recenzowanych suplementach i jednego opisu przypadku umieszczonych w czasopismach umieszczonych na liście filadelfijskiej. Sumaryczny IF wszystkich jej prac wynosi 30,827 indeks KBN/MNiSW 427,5. według bazy Web of Scence liczba cytowań 84 a indeks Hirscha 5. Habilitantka jest ponadto autorka 13 prac poglądowych w czasopismach polskich i 8 rozdziałów w skryptach lub podręcznikach medycznych. Jest także autorka lub współautorka 50 komunikatów zjazdowych. Spośród prac z listy filadelfijskiej dr Renata Talar-Wojnarowska jest pierwszym autorem w 11publikacjach w tym we wszystkich pięciu stanowiących dzieło. Sumaryczny IF prac pierwszoautorskich wynosi 13,607.

W początkowym okresie działalności naukowej, jeszcze w czasie trwania studiów, dr Ewa Talar-Wojnarowska prowadziła badania nad znaczeniem *Helicobacter pylori* w patogenezie chorób przewodu pokarmowego. Z tego okresu pochodzą prace poglądowe i komunikaty zjazdowe dotyczące tej tematyki. Podjęcie studiów doktoranckich wpłynęło na zmianę kierunku prac badawczych i od tego czasu zainteresowania naukowe dr Talar-Wojnarowskiej koncentrują się na chorobach trzustki. Analizowała ona występowanie mutacji w genach *K-RAS, HER2, p16 i TP53* w rakach trzustki i w przewlekłym zapaleniu trzustki. Do najważniejszych wyników tej pracy należało stwierdzenie że w rakach trzustki obserwuje się zwiększona częstość mutacji w badanych genach choć żadna z tych mutacji nie była charakterystyczna dla raka trzustki. Wyniki tej pracy zostały opublikowane w czasopismach ukazujących się w języku angielskim.

W kolejnych latach dr Talar-Wojnarowska kontynuowała badania nad molekularna patogenezą chorób trzustki. Uczestniczyła w opracowaniu wytycznych dotyczących przewlekłego zapalenia trzustki (PZT). Opublikowała też pracę na temat leczenia torbieli rzekomych w przebiegu PZT. Porównanie metod leczenia nie wykazało istotnych różnic, choć leczenie endoskopowe cechował krótszy czas hospitalizacji. Zdaniem autorki przemawia to na korzyść stosowania tej metody w uzasadnionych przypadkach.

Badania molekularne poza rakami trzustki , które stały się w znacznej części bazą dla rozprawy habilitacyjnej dotyczyły też problematyki PZT na tle alkoholowym. Dr Talar-Wojnarowska była współuczestnikiem badań prowadzonych na populacji polskie w których przedmiotem obserwacji była obecność mutacji w genach: PRSS1 i SPINK1. Mutacją w PRSS1 obserwowano u 33% chorych na alkoholowe PZT i u 21% na idiopatyczne PZT. W grupie kontrolnej mutacje obserwowano u 4% badanych. Częstość mutacji w genie SPINK1 była z kolei wyższa u chorych na idiopatyczne PZT w porównaniu z grupa kontrolną. Nie zaobserwowano żadnej zależności dla grupy chorych na alkoholowe PZT

Badania molekularne nad alkoholowym PZT dr Talar-Wojnarowska kontynuowała w ramach międzynarodowej współpracy w ramach projektu GRAP – Genetic Risk contribution for Alkoholic chronić Pancreatitis. Wynikiem tej współpracy jest publikacja podkreślająca role SNP w rozwoju tej choroby.

Dr Talar-Wojnarowska uczestniczy też w realizacji projektu unijnego pt. „Rola transporterów oporności wielolekowej w farmakokinetyce i toksykologii –testy in vitro w praktyce farmaceutycznej i klinicznej." W projekcie tym analizie poddana jest grupa chorych na raka trzustki. Analizowana jest zmienność genetyczna w obrębie populacji polskiej genów transporterów błonowych kodujących białka transportujące leki przeciwnowotworowe.

Kolejnym obszarem zainteresowań dr Ewy Talar-Wojnarowskiej są nieswoiste choroby zapalne jelit. Prace te mają wybitnie kliniczny charakter. Dr Talar-Wojnarowska jest zwolennikiem leczenia biologicznego. Jest też współautorem pracy oceniającej bezpieczeństwo i skuteczność terapii biologicznej opublikowanej w Przeglądzie Gastroenterologicznym.

Praca habilitacyjna

Przedstawiona do oceny praca habilitacyjna pt. „*Badania nad podłożem molekularnym, etiopatogenezą i wczesnym rozpoznawaniem raka trzustki*" została przygotowana jako zbiór pięciu prac oryginalnych opublikowanych w czasopismach recenzowanych z listy filadelfijskiej Sumaryczny IF tych prac wynosi 10,61. Wszystkie publikacje składające się na rozprawę habilitacyjną to prace wieloautorskie, dr Talar-Wojnarowska jest w nich jednak pierwszym autorem. W autoreferacie znajduje się 7. stronicowe omówienie wyników osiągniętych w poszczególnych pracach. Przewodnim tematem przedstawionego dzieła jest poznanie molekularnego podłoża raka trzustki oraz ocena ryzyka zachorowania na ten nowotwór związanego z polimorfizmem pojedynczych nukleotydów. Autorka analizowała SNP w genach, o których wiadomo, że zmiany w nich mają związek ze zwiększonym ryzykiem do zachorowania na różne nowotwory przewodu pokarmowego.

Trzy z przedstawionych prac dotyczą badania roli zmian polimorficznych w genach: VEGF, IL6 i COX2 w kontekście zachorowania na raka gruczołowego trzustki i PZT. Wszystkie trzy prace pomimo faktu, że zostały opublikowane w czasopismach z listy filadelfijskiej mają tę samą wadę podstawową. Badania zmian polimorficznych przeprowadzone są na zbyt małej populacji pacjentów, aby ich wyniki można traktować jako znaczące w kontekście predyspozycji do zachorowania na badane jednostki chorobowe. Jest to niestety powszechny błąd wynikający jedynie częściowo z obiektywnych trudności. Po pierwsze w przypadku rzadkich chorób jeden ośrodek nie ma dostępu do większej ilości pacjentów (do badań snipowych powinno ich być co najmniej 300) i po drugie koszty badania SNP na większej populacji przekraczają zwykle środki, jakimi autorzy tych badań dysponują na ich przeprowadzenie. Dlatego wyniki takich jednoośrodkowych badań należy traktować raczej jako wyniki wstępne. Stąd traktowanie przedstawionych prac jako znaczące osiągnięcie jest mocno wątpliwe. Nie oznacza to jednak, że należy wyniki tych prac odrzucić, a jedynie, że należy zdawać sobie sprawę, że powinny być one traktowane z dużą ostrożnością.

Najciekawszą z przedstawionego zestawu publikacji jest praca dotycząca wykrywania zmian złośliwych w torbielach trzustki. Autorka oceniała obecność mutacji w genie K-RAS w

DNA obecnym w płynie pobranym z punkcji torbieli. Większość mutacji w genie RAS występuje w kodonie 12, dlatego autorka badała jedynie tę zmianę. Wyniki tej pracy potwierdzają przydatność diagnostyczna badania tej zmiany. Dodatkowo autorka oznaczała poziom CEA w badanym płynie. Jednoczesne wykorzystanie obu tych markerów, czyli mutacji w kodonie 12 genu *K-RAS* i stężenie CEA powyżej 45 ng/ml pozwalało na wykrycie w torbielach trzustki ponad 90% zmian złośliwych.

Ostatnia z publikacji składających się na osiągnięcie naukowe to praca badająca wartość markerów biochemicznych: Neopteryny, TPS i CA19-9 w kontekście diagnostyki różnicowej raka trzustki i PZT. Poziomy badanych markerów były istotnie wyższe grupie chorych na raka trzustki w porównaniu do grupy chorych na PZT i grupy kontrolnej. Najistotniejszym było jednak wykazanie, że poziom neopteryny jest istotnie różny dla gruczołowego raka trzustki w porównaniu z PZT. Poziom neopteryny w PZT był podobny do tego w grupie kontrolnej. Oznacza to, że stężenie neopretyny w sposób istotny pozwala na odróżnienie raka gruczołowego trzustki od PZT. Jest też w diagnostyce różnicowej lepszym markerem niż stosowany obecnie CA19-9.

Wniosek końcowy

Reasumując oceniam dorobek naukowy dr Ewy Talar-Wojcierowskiej jako wystarczający dla uzyskania stopnia naukowego dr habilitowanego. W mojej opinii dr Talar-Wojcierowska po uzyskaniu stopnia doktora wykazała się osiągnięciami i aktywnością naukową spełniającą warunki określone w art. 16 *Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki*. Chociaż tzw. dzieło pod względem merytorycznym spełnia kryteria zawarte w ustawie to odczuwam pewien niedosyt wynikający z faktu, że wyniki uzyskane w trzech pracach dotyczących SNP należy traktować z dużą ostrożnością.

Pomimo tych zastrzeżeń zwracam się do Komisji Habilitacyjnej powołanej przez Centralną Komisję ds. Stopni i Tytułów Naukowych o kontynuację postępowania habilitacyjnego kandydatki.

p.o. KIEROWNIKA
Zakładu Onkologii
Molekularnej i Translacyjnej
Prof. dr hab. n. med. Janusz A. Siedlecki