



Warszawa, 19.07.2021 r.

Prof. dr hab. Tadeusz Malewski

Pracownia Technik Molekularnych i Biometrycznych

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Doroty Anusewicz

pt. „Molekularne profile raka nerki i płuc związane ze wznową i progresją choroby ze szczególnym uwzględnieniem szlaku Notch“

Pojawienie się terapii ukierunkowanych na cele molekularne stanowiło przełom w leczeniu onkologicznym. Zdarza się, że podobne zmiany i mutacje udaje się znaleźć w komórkach nowotworowych różnych jednostek chorobowych. W takiej sytuacji w walce z nowotworami powstałymi w różnych narządach skutecznym będzie ten sam lek, działający na ten sam cel molekularny.

Jednym ze szlaków wspólnych dla raka nerki i płuc jest szlak Notch. U ludzi występują się cztery receptory Notch oraz pięć kanonicznych ligandów do tego receptora. Na jednym z etapów kaskady przekazywania sygnału wewnątrzkomórkowa domena Notch zostaje translokowana do jądra komórkowego oddziałuje z białkiem CSL i tworzy kompleks aktywacyjny, dzięki któremu dochodzi do ekspresji czynników transkrypcyjnych z rodziny HES i HEY. Czynniki transkrypcyjne regulują ekspresję genów wpływających na proliferację i różnicowanie komórek, organogenezę, angiogenezę, adhezję i międzykomórkowe interakcje. Uwzględniając nadrzędną rolę ścieżki Notch decydującego o przeznaczeniu komórek prekursorowych, szlak ten zdaje się być istotnym elementem biologii nowotworów. W zaawansowanych nowotworach aktywacja szlaku Notch odpowiada również za progresję procesu nowotworowego.

Rak płuc jest to najczęściej występujący nowotwór złośliwy u mężczyzn i drugi co do częstości występowania (po raku piersi) nowotwór złośliwy u kobiet. Z kolei, rak nerki to obecnie ósmy spośród najczęściej występujących nowotworów u mężczyzn.

Skuteczność terapii celowanej zależy od znajomości molekularnych mechanizmów leżących u podstawy nowotworu. Udział szlaku Notch w rozwoju normalnej tkanki był głównie badany w organizmach modelowych (*D. melanogaster*, *C. elegans*), jednak brakuje wiedzy o jego funkcjach w tkankach człowieka. Dotychczas opublikowane badania dotyczą pojedynczych elementów szlaku Notch. Brak jest natomiast badań dotyczących globalnego profilu ekspresji genów szlaku Notch oraz analizy znaczenia zachodzących w nim zmian dla przebiegu kancerogenezy. W związku z tym wybór tematu rozprawy doktorskiej należy uznać za trafny i merytorycznie uzasadniony.

Założenia i cele zostały jasno i precyzyjnie sformułowane. Doktorantka sformułowała cztery cele pracy:

1. Określenie globalnego profilu ekspresji genów szlaku Notch w wybranych nowotworach;
2. Określenie wpływu zaburzeń w ekspresji genów szlaku Notch na przeżycie wolne od choroby (a dodatkowo przeżycie całkowite) u pacjentów z nowotworami płuc oraz nerek;
3. Analiza wpływu poszczególnych genów uczestniczących w ścieżce Notch na mechanizmy molekularne przyczyniające się do progresji wybranych nowotworów;
4. Identyfikacja genów o różnym profilu ekspresji oraz wytypowanie potencjalnych biomarkerów.

Oryginalność pracy Autorki polega na wykorzystaniu obszernych zgromadzonych w publicznie dostępnych repozytoriach danych dotyczących profilowania ekspresji genów. Stanowią one cenny materiał badawczy jednak często uważane są za mniej wartościowe niż dane eksperymentalne. Doktorantka przeprowadziła badania na imponującej liczbie danych transkryptomicznych nowotworów pierwotnych i sąsiadujących tkanek normalnych pochodzących od 1014 pacjentów z rakiem oraz 888 z rakiem nerek publicznie udostępnionych przez Konsorcjum *The Cancer Genome Atlas* (TCGA). Mocną stroną pracy jest metodyka. Przy analizie tak dużej liczby danych umiejętny dobór metod odgrywa zasadniczą rolę. Do analizy danych Autorka zastosowała liczne metody badań wśród których

warto wymienić Gene Set Enrichment Analysis, Weighted Gene Co-expression Network Analysis, Uniform Manifold Approximation and Projection.

Zastosowanie zaawansowanych metod analizy danych Uzyskane przez Doktorantkę wyniki badań zawierają rzetelną i wyczerpującą analizę i interpretację danych. Wiarygodność otrzymanych wyników nie budzi wątpliwości ponieważ oparte są one na licznych materiale badawczym.

Spśród wielu interesujących i cennych wyników otrzymanych przez Autorkę zwracają uwagę dane opublikowane w “Lung squamous cell carcinoma and lung adenocarcinoma differential gene expression regulation through pathways of Notch, Hedgehog, Wnt and ErbB signaling” dotyczące zestawów genów należących do czterech szlaków sygnałowych, które wpływają na całkowity czas przeżycia pacjentów i przeżycia wolnego od choroby w zależności od od typu guza (gruczolakorak oraz płaskonabłonkowy rak płuc). Podobnie interesujące wyniki dotyczące raka nerki zawarte znajdują się w publikacji „Predictive values of Notch signalling in renal carcinoma”.

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska Pani Doroty Anusewicz składa się z sześciu publikacji w których doktorantka jest równorzędnym pierwszym autorem pracy. Stanowią one spójny cykl, wzajemnie uzupełniających się publikacji. Wszystkie prace ukazały się drukiem w czasopiśmie z listy JCR. Dobór prac stanowiących jednotematyczny cykl publikacji został dokonany spójnie, logicznie i konsekwentnie.

Podsumowując uważam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska mgr Doroty Anusewicz, stanowi oryginalne dzieło naukowe, a uzyskane wyniki są dobrze uzasadnione rezultatami odpowiednio zastosowanych metod badawczych. Uważam, że rezultaty te są wiarygodne i oryginalne, w znaczący sposób stanowiące *novum* naukowe. Autorka wykazała zarówno wystarczające kompetencje w stosowaniu nowoczesnych narzędzi analizy danych transkryptomicznych jak i profesjonalizm w znajomości transkryptomiki, molekularnych mechanizmów kancerogenezy oraz szlaków sygnałowych warunkujących rozwój nowotworów.

Stwierdzam zatem, że rozprawa doktorska mgr Doroty Anusewicz pt. „Molekularne profile raka nerki i płuc związane ze wznową i progresją choroby ze szczególnym uwzględnieniem szlaku Notch“ spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim w świetle

art. 13 ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym z dnia 14 marca 2003 z późniejszymi zmianami i niniejszym **wnoszę o dopuszczenie mgr Doroty Anusewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego**. Ponadto, ze względu na wysokie znaczenie uzyskanych wyników i ich publikacje w czasopismach o wysokim IF **rekomenduję Radzie Naukowej jej wyróżnienie**.

