



Prof. dr hab. Edyta Reszka
Kierownik Zakładu Badań Translacyjnych
Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera
Łódź, Polska

Recenzja

**rozprawy doktorskiej mgr Raneem Yaseen Hamouz
zatytułowanej "Functional Genomic Profiling of Lung Adenocarcinoma and
Bladder Carcinoma"**

**napisanej pod kierunkiem naukowym prof. dr. hab. n. med. Andrzeja K. Bednarka,
w Zakładzie Kancerogenezy Molekularnej, Katedra Medycyny Molekularnej i Biotechnologii,
Oddział Nauk Biomedycznych Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi**

Zgodnie z uchwałą Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o stopniach naukowych w dyscyplinie nauk medycznych, powołującą mnie do pełnienia funkcji recenzenta w przewodzie doktorskim Pani magister Raneem Yaseen Hamouz, ubiegającej się o nadanie stopnia doktora nauk medycznych, przedkładam ocenę rozprawy doktorskiej.

Zgodnie z art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789, z późn. zm.) rozprawa przygotowana przez Doktorantkę w pełni spełnia kryteria określone w ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym, w szczególności:

1. rozprawa doktorska Pani magister Raneem Yaseen Hamouz zatytułowana "Functional Genomic Profiling of Lung Adenocarcinoma and Bladder Carcinoma" przygotowana pod kierunkiem naukowym prof. dr. hab. n. med. Andrzeja Bednarka, stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną w dyscyplinie nauk biologicznych oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia przez nią pracy naukowej.
2. rozprawa doktorska jest przygotowywana w formie spójnego tematycznie zbioru trzech artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowych określonych przez ministra właściwego do spraw nauki, zgodnie z zasadami finansowania nauki;
3. rozprawa doktorska stanowi samodzielną i wyodrębnioną część pracy zbiorowej, na którą składają się trzy publikacje oryginalne i jedna publikacja przeglądowa, potwierdzając indywidualny wkład Pani magister Raneem Yaseen Hamouz w opracowanie koncepcji, wykonanie części eksperymentalnej, opracowanie i interpretację wyników tego badania.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora, przedkładam recenzję rozprawy doktorskiej zawierającą szczegółową ocenę spełnienia przez nią warunków określonych w art. 13 ust. 1 ustawy. Ponadto przedstawiam merytoryczne uwagi i spostrzeżenia dotyczące indywidualnego wkładu doktorantki w powstanie tej rozprawy, w tym w opracowanie koncepcji, wykonanie części eksperymentalnej, opracowanie i interpretację wyników niniejszej pracy doktorskiej.



Na początku oceny przedstawionej rozprawy doktorskiej należy podkreślić nowatorstwo tematu, który wpisuje się w krajowy i światowy nurt prowadzonych obecnie badań nad nowotworami złośliwymi. Choroby nowotworowe są jedną z najczęstszych przyczyn zgonów w Polsce. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe jest wynikiem zarówno procesu starzenia się społeczeństwa, jak i narażenia na czynniki ryzyka związane z dynamicznie zmieniającym się stylem życia oraz ekspozycją zawodową. W Polsce zachorowalność na nowotwory złośliwe w ciągu 30 lat wzrosła ponad dwukrotnie i obecnie choroby te są drugą najczęstszą przyczyną zgonów po chorobach układu krążenia. Analizy epidemiologiczne wskazują, że w ciągu najbliższych 10 lat liczba chorych na nowotwory w Polsce wzrośnie o 28%.

Poszukiwanie nowych celów molekularnych może stanowić podstawę celowanej chemioterapii lub immunoterapii jako ważnego krajowego i globalnego priorytetu badawczego. Szczególnie ważne jest zidentyfikowanie kluczowych czynników determinujących skuteczność terapii przeciwnowotworowej, maksymalizujących czas wolny od nawrotów i progresji choroby nowotworowej. W tym aspekcie, zwrócenie uwagi na profile transkryptomyczne i epigenetyczne (mikroRNA) odpowiednio w nowotworach płuc i pęcherza moczowego, potwierdza zasadność i znaczenie podjętego przez Panią Raneem Yaseen Hamouz tematu badawczego. Co ważne, analizy molekularne przeprowadzone przez doktorantkę uwzględniają płeć pacjentów oraz istotny czynnik stylu życia, jakim jest palenie tytoniu.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska została przygotowana w formie spójnego tematycznie zbioru trzech artykułów: jednej publikacji przeglądowej i dwóch publikacji oryginalnych o łącznym IF wynoszącym 12,924 i punktacji Ministerstwa Edukacji i Nauki wynoszącej 310 punktów, tj.

1. **Hammouz, R.Y.**, Kostanek, J.K., Dudzisz, A. et al. Differential expression of lung adenocarcinoma transcriptome with signature of tobacco exposure. *J Appl Genetics* 61, 421–437 (2020). <https://doi.org/10.1007/s13353-020-00569-1>, IF: 3.24 5-year IF:2.952 MNiSzW: 100.
2. **Hammouz, R.Y.**; Kołat D.; Kałuzinska, Z.; Płuciennik, E.; Bednarek, A.K. MicroRNAs: Their Role in Metastasis, Angiogenesis, and the Potential for Biomarker Utility in Bladder Carcinomas. *Cancers*(2021), 13, 891. <https://doi.org/10.3390/cancers13040891>, IF: 6.575 5-year IF: 6.886 MNiSzW: 140.
3. **Hammouz, R.Y.**; Orzechowska M.; Anusewicz, D., Bednarek A. K. X or Y Cancer: Analysis of Sex Differences in Lung Adenocarcinoma. *Curr Oncol* 30, 1395–1415 (2023). <https://doi.org/10.3390/curroncol30020107>, IF: 3.109 5-year IF: 3.263 MNiSzW: 70.

W mojej ocenie rola przypisana mi jako recenzentowi rozprawy doktorskiej ma charakter czysto formalny. Wszystkie publikacje zostały uprzednio poddane rygorystycznej procedurze recenzyjnej w renomowanych i wysoko punktowanych czasopismach specjalistycznych o zasięgu międzynarodowym. Na poparcie tych ocen i wypełniając rolę recenzenta, przedstawiam uwagi merytoryczne i poniższe komentarze do recenzowanej dysertacji.

Rozprawa doktorska została przygotowana bardzo starannie pod względem edytorskim oraz opisana w sposób bardzo przejrzysty i interesujący. Jest opisana w języku angielskim i zawiera następujące części: streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz skrótów, wykaz publikacji stanowiących podstawę rozprawy, wstęp, cel projektu, materiały i metody, wyniki, podsumowanie i przyszłe perspektywy, finansowanie badań i literaturę uzupełniającą. Oprócz kopii pdf trzech publikacji tworzących spójny tematycznie zbiór, rozprawa zawiera oświadczenia współautorów o prawach autorskich.

We wstępie doktorantka ciekawie opisuje epidemiologię obu badanych nowotworów, proces kancerogenezy, w tym m.in. efekt Warburga, rolę mikroRNA, stanu zapalnego i układu hormonalnego. Ta część potwierdza bardzo dobre przygotowanie naukowe doktorantki do prowadzonych badań, choć warto byłoby dołączyć opis dotyczący roli kancerogenów zawodowych w rozwoju raka płuc i pęcherza



moczowego.

Celem tego projektu było zbadanie profilowania transkryptomycznego gruczolaka płuc w odniesieniu do nałogu palenia tytoniu i płci (Artykuł 1 i 3) oraz regulacji epigenetycznej za pomocą mikroRNA w raku pęcherza moczowego w odniesieniu do przerzutów i angiogenezy (Artykuł 2). Rak płuc i rak pęcherza moczowego są ściśle związane z narażeniem na palenie tytoniu, ale także z określonymi ekspozycjami zawodowymi. Od kilku lat w Europie i w Polsce obserwuje się różnice w częstości występowania i umieralności na te dwa typy nowotworów w zależności od płci. Dlatego też chciałabym prosić o komentarz odnośnie do głównej przyczyny wiodącej umieralności na raka płuca u obu płci, obserwowanej obecnie w Europie i w Polsce. Czy taki trend będzie również obserwowany w przypadku raka pęcherza moczowego za dziesięć/dwadzieścia lat?

Przedstawiając recenzję niniejszej rozprawy doktorskiej należy podkreślić nowatorstwo i aktualność podjętego tematu naukowego, który wpisuje się w krajową i światową tendencję prowadzonych badań. Nowatorskie podejście wynika m.in. z 1) wykorzystania bioinformatyki różnorodnych danych molekularnych zgromadzonych w bazie projektu National Cancer Institute przy National Institutes of Health – Atlasu Genomu Raka (Cancer Genome Atlas - TCGA) oraz bazie Genome Expression Omnibus (GEO), ale także 2) połączenia wiedzy i doświadczenia z wielu dyscyplin naukowych (bioinformatyka, biologia molekularna, genetyka, onkologia). W części Materiały i Metody doktorantka opisuje publiczne bazy danych, których zasoby wykorzystała w analizie: informacje dotyczące 120 obecnych palaczy i 75 osób nigdy niepalących (Praca 1) oraz 229 mężczyzn i 268 kobiet (Praca 3). Pani Raneem Yaseen Hamouz korzystała m.in. z bazy danych Molecular Signature (MSigdb), analizy wzbogacenia ChIP-X (ChEA), baz danych Encode i MitoCarta oraz strony internetowej cBioPortal.

Pani Raneem Yaseen Hamouz wykorzystała różne bioinformatyczne metody badawcze, w tym analizę ścieżki klastrowej, m.in. klasteryzację hierarchiczną oraz inne rodzaje klasteryzacji, identyfikację sieci regulatorowych oraz zastosowanie różnych narzędzi bioinformatycznych. Wszystkie opisane w rozprawie doktorskiej metody są dobrane adekwatnie do prowadzonych na poszczególnych etapach analiz i zgodne ze sztuką wykonywania analiz bioinformatycznych i molekularnych, co gwarantuje rzetelne i wiarygodne formułowanie wniosków. Na podkreślenie zasługuje fakt, że to właśnie zastosowane narzędzia bioinformatyczne oraz prawidłowa i precyzyjna umiejętność ich wykorzystania umożliwiły doktorantce podjęcie wybranego przez nią tematu dysertacji. Pomimo jej trudnego i złożonego charakteru, praca jest spójna i bardzo dobrze udokumentowana na każdym etapie.

Rozprawa doktorska p. Raneem Yaseen Hamouz koncentruje się na próbie analizy globalnego profilu ekspresji genów w raku płuca, z uwzględnieniem wybranych danych klinicznych i demograficznych: płci i palenia tytoniu. W swojej dysertacji doktorantka badała biologiczne mechanizmy kancerogenezy, w tym identyfikację genów i mikroRNA związanych z procesami adaptacyjnymi, które umożliwiają komórkom nowotworowym utrzymanie szybkiego wzrostu i przeżycia na różnych poziomach regulacji. Ponadto zwróciła uwagę na rolę kilku cząsteczek miRNA jako kluczowych elementów zaangażowanych w regulację procesu przerzutów i angiogenezy, które mogą mieć potencjał terapeutyczny w przyszłych badaniach. Przedstawiono kompleksowe podsumowanie wyników zaprezentowanych w każdej z publikacji. Poniżej wymieniam kilka z jej odkryć. Pani Raneem Yaseen Hamouz zidentyfikowała geny mitotyczne deregulowane przez ekspozycję na palenie tytoniu, związane z rozwojem raka. Stwierdziła, że palenie tytoniu wpływa na aktywność transkrypcyjną E2F i szlaki naprawy uszkodzeń DNA. Zaobserwowała zróżnicowane przejście epitelialno-mezenchymalne u obecnych palaczy i osób nigdy niepalących, które dodatkowo różniło się u obu płci. Pani Raneem Yaseen Hamouz stwierdziła, że płęć i palenie tytoniu modulują geny transportera kasety wiążącej ATP (ABC) oraz modulują geny związane z układem odpornościowym i homeostazą komórkową, kluczowe elementy odmiennych mechanizmów progresji raka, które są różne u obu płci. Ponadto, w podsumowaniu i części poświęconej przyszłym perspektywom Pani Raneem Yaseen Hamouz jasno wyjaśnia w formie tabeli poszczególne cele, wyniki i dalsze prace związane z każdą z trzech publikacji, przedstawionych w rozprawie doktorskiej jako spójny tematycznie zbiór. Co ważne, zidentyfikowane geny podlegające deregulacji w tkance raka płuc oraz



geny z nimi związane mogą stanowić nowe cele molekularne w leczeniu raka płuc i pęcherza moczowego.

Rozprawa doktorska Pani Raneem Yaseen Hamouz wskazuje, że doktorantka była bardzo dobrze przygotowana do podjęcia badań naukowych nad trudnym problemem badań molekularnych z wykorzystaniem szerokiego spektrum metod bioinformatycznych, w nowotworach płuc i pęcherza moczowego. Wykazała się ogólną wiedzą teoretyczną w dyscyplinie nauk medycznych, z zakresu bioinformatyki, biologii molekularnej, genetyki i onkologii. Rozprawa doktorska stanowi potwierdzenie jej umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Jest badaczką, która dba o rzetelną prezentację przeprowadzonych eksperymentów oraz uzyskanych wyników i doskonale opanowała warsztat naukowy. Konsekwentnie prowadziła badania, które poddane krytycznej ocenie recenzentów, zyskały uznanie wydawców i zostały opublikowane w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. Rozprawa doktorska jest niewątpliwie nowatorska i oryginalna. Należy podkreślić, że pomysł i koncepcja rozprawy są pionierskie. Wciąż niewiele jest badań prowadzonych przez polskich naukowców i/lub w Polsce, z wykorzystaniem różnych baz danych genów człowieka, dotyczących kluczowych czynników genomowych w procesach multiplikacji obserwowanych w rozwoju, nawrotach i progresji nowotworów.

Reasumując, przedstawiona do oceny rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wnoszące istotne nowe treści do rozwoju nauki oraz potwierdza bardzo wysoki poziom wiedzy Pani Raneem Yaseen Hamouz w szerokich obszarach naukowych wchodzących w zakres dyscypliny nauk medycznych objętych niniejszą rozprawą doktorską. Rozprawa doktorska potwierdza zdolność do samodzielnego i odważnego prowadzenia pracy naukowej, tj. spełnia warunki określone w Ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789, z późn. zm.).

W związku z powyższym wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie Pani magister Raneem Yaseen Hamouz do dalszych etapów procedury nadania stopnia doktora nauk medycznych.



Signed by /
Podpisano przez:

Edyta Wiesława
Reszka

Date / Data:
2023-05-26 13:57