

Prof. dr hab. Anna Goździcka-Józefiak  
Senior profesor  
Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza  
w Poznaniu

## O C E N A



rozprawy doktorskiej

***Rola rs6983267 oraz rs2366152 polimorfizmu pojedynczego nukleotydu  
a ryzyko i progresja raka szyjki macicy w populacji polskiej***

lek. med. Sebastiana Łażniaka,

wykonanej w Katedrze oraz Zakładzie Biochemii i Biologii Molekularnej Uniwersytetu Medycznego  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,

pod kierunkiem prof. dra hab. Piotra Jagodzińskiego. Lek. med. Sebastian Łażniak pracę  
doktorską realizował w ramach studiów doktoranckich Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

### Ocena merytoryczna pracy

Rak szyjki macicy jest jednym z najczęściej występujących nowotworów w Polsce, pomimo szeroko prowadzonych badań profilaktycznych oraz szczepień przeciw zakażeniom ludzkim wirusem brodawczaka, stanowiącym główny czynnik w etiologii tego nowotworu.

W rozwoju raka szyjki macicy ważną rolę pełnią także czynniki środowiskowe, stosowanie antykoncepcji, palenie tytoniu oraz predyspozycje genetyczne. Czynniki te Doktorant dokładnie opisał w pracy, zatytułowanej *Cervical cancer in the Polish population-preventive actions review* (Letters in Oncology Science: DOI:10.21641/los.2024.212.249), wchodzącej w skład recenzowanej rozprawy. Z tego też względu, podjęcie badań przez lek. med. Sebastiana Łażniaka – nad określeniem roli polimorfizmu pojedynczego nukleotydu rs6983267 w regionie genu protoonkogenu MYC i SVN rs2366152 występującego w długim, niekodującym transkrypcie antysensownego RNA (HOTAIR) w rozwoju i progresji raka szyjki macicy w populacji polskiej – uważam za uzasadnione i ważne.

Celem badań Doktoranta była także analiza ekspresji protoonkogenu MYC w tkankach nowotworowych raka szyjki macicy oraz określenie związku badanych polimorfizmów z paleniem tytoniu, stosowaniem koncepcji hormonalnej, statusem menopauzy a rozwojem raka szyjki macicy.

## Material i metody badawcze

Materiałem badawczym do analizy genetycznej było DNA izolowane z komórek krwi obwodowej oraz skrawki tkanek raka płaskonabłonkowego, pobrane od pacjentek w Zakładzie Radioterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu oraz próby kontrolne otrzymane od zdrowych kobiet w Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie oraz Szpitalu Klinicznym im. Helidora Święcickiego w Poznaniu. Na szczególną uwagę zasługuje duża grupa badawcza, obejmująca 481 pacjentek ze zdiagnozowanym rakiem szyjki macicy do analizy SNP rs6983267 oraz 470 pacjentek do badań nad SNV rs2366152. Grupy kontrolne obejmowały odpowiednio 502 i 499 zdrowych pacjentek. Wszystkie badane próby były ocenione przez patomorfologa zgodnie z zasadami klasyfikacji Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (FIGO) oraz Światowej Organizacji Zdrowia.

Do genotypowania rs2366152 i rs6983267 Doktorant zastosował analizę krzywej topnienia o wysokiej rozdzielczości i metodę sekwencjonowania Sangera. Do amplifikacji DNA i przepisania RNA na cDNA wykorzystano metody reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR). W celu określenia związku badanych polimorfizmów z wiekiem badanych, statusem menopauzalnym, paleniem tytoniu i stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych, lek. med. Sebastian Łażniak użył stosownie analizy regresji logistycznej. Wszystkie wyniki badań zostały poddane analizie statystycznej. Uważam, że stosowane metody badawcze były adekwatne do wyznaczonych celów badań.

## Wyniki

Wyniki badań Doktoranta nie wykazały istotnego związku badanego SNP i SNV u wszystkich badanych pacjentek z występowaniem raka szyjki macicy. Związek polimorfizmu rs69832367 z rakiem szyjki macicy stwierdzono tylko w przypadku stadium III nowotworu oraz stopnia zróżnicowania guza G3. Polimorfizm ten korelował także ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych, paleniem tytoniu oraz wiekiem po menopauzie. Ponadto, polimorfizm rs69832367 miał wpływ na wzrost poziomu transkrypcji onkogenu MYC zarówno w tkankach nowotworowych, jak i nienowotworowych.

Analiza genotypu rs2366152 wykazała jego związek ze stadium III i stopniem zróżnicowania G3 raka szyjki macicy oraz kiedy brano pod uwagę status menopauzalny, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, liczbę ciąż, palenie papierosów oraz wiek kobiet.

Wyniki niniejszych badań zostały szczegółowo opisane, jak również dyskutowane z danymi literatury przedmiotu w pracach.

1. *The association of CCAT2 rs6983267 SNP with MYC expression and progression of uterine cervical cancer in the Polish population*, Sebastian Łażniak, Anna Lutkowska, Żaneta Wareńczak-Florczak, Alexander Tsibulski, Andrzej Roszał, Stefan Sajdak, Paweł P. Jagodziński. (2018). Archives of Gynecology and Obstetrics, 297, 1285-1292

2. *Role of rs2366152 single-nucleotide variant located in the long noncoding RNA HOTAIR gene in the cervical cancer susceptibility in a Polish population*, Sebastian Łażniak, Anna Sowińska, Andrzej Roszak, Margareta Lianeri, Andrzej Pławski, Adrianna Mostowska, Paweł P. Jagodziński. (2024). Journal of Applied Genetics, 65, 511-518

Prace te ukazały się drukiem w recenzowanych czasopismach o szerokim zasięgu międzynarodowym, a ich sumaryczny współczynnik oddziaływania wynosi 5,06, co odpowiada 160 pkt. MEiN.

Obydwie publikacje składają się na część doświadczalną pracy doktorskiej lek. med. Sebastiana Łażniaka. W pracach tych Doktorant jest pierwszym autorem, a na podstawie załączonych



oświadczeń jej współautorów wynika, że jego wkład w wykonanie badań oraz przygotowanie publikacji był wiodący i wynosił powyżej 60%.

Ponadto, w skład rozprawy doktorskiej lek. med. Sebastiana Łażniaka wchodzi wspomniana wcześniej praca, zatytułowana *Cervical cancer in the Polish population-preventive actions review*, Sebastian Łażniak, Michalina Kliber, Sylwester Król, Paweł Jagodziński, opublikowana w *Letters in Oncology Science*: DOI:10.21641/los.2024.212.249

### Wnioski

Wyniki badań lek. med. Sebastiana Łażniaka wskazują na istotny związek SNP rs69832267 z III stopniem zaawansowania raka szyjki macicy, jak też stopniem zróżnicowania G2 i G3 guza oraz na związek genotypu rs2366152 ze stopniem G3 zróżnicowania raka szyjki macicy. Obydwa badane polimorfizmy wpływają na ryzyko rozwoju i progresję raka szyjki macicy, są zależne od czynników dodatkowych, to jest palenia papierosów, stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych, wieku badanych.

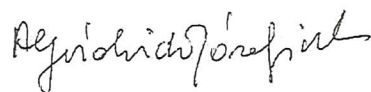
Analizując wyniki badań lek. med. Sebastiana Łażniaka, stwierdzam, że cel badań postawiony na wstępie pracy został w pełni zrealizowany, a otrzymane wyniki poza znaczeniem poznawczym mogą mieć znaczenie praktyczne dla profilaktyki i diagnostyki raka szyjki macicy. Rozprawę tę oceniam wysoko. O jej istotnym znaczeniu świadczy opublikowanie uzyskanych wyników w czasopiśmie z literatury przedmiotu o szerokim zasięgu międzynarodowym.

### Układ pracy

Rozprawę doktorską lek. med. Sebastiana Łażniaka otrzymałam w formie starannie opracowanego maszynopisu komputerowego, w którym zostało zawarte streszczenie rozprawy w języku polskim i angielskim, Wstęp, gdzie Doktorant przedstawia informacje odnośnie publikacji składających się na rozprawę doktorską oraz czynniki ryzyka raka szyjki macicy odpowiedzialne za etiologię, patogenezę i epidemiologię tego nowotworu. W drugim rozdziale opracowania Doktorant jasno przedstawia cel pracy, hipotezy badawcze, materiał i metody badań, oraz analizę danych i wnioski. Do opracowania dołączone są kopie trzech opublikowanych, a wymienionych wcześniej, prac, wykaz literatury oraz oświadczenia współautorów publikacji, potwierdzające wiodącą rolę Doktoranta w ich powstaniu, jak też wyrażające zgodę na włączenie przez lek. med. Sebastiana Łażniaka publikacji do postępowania o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych.

### Wniosek końcowy

Praca doktorska lek. med. Sebastiana Łażniaka spełnia wszelkie wymogi określone w art. 13 Ustawy z 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (DzU z 2017 r., poz.1789). Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu o dopuszczenie lek. med. Sebastiana Łażniaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego w celu uzyskania stopnia naukowego doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

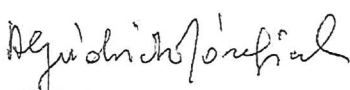


Prof. dr hab. Anna Goździcka-Józefiak



*Wniosek o wyróżnienie rozprawy*

Z uwagi na ważne znaczenie poznawcze wyników badań lek med. Sebastiana Łażniaka oraz możliwości praktycznego ich wykorzystania w profilaktyce i diagnostyce raka szyjki macicy – zwracam się do Wysokiej Rady Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu im. Karola Marcinkowskiego o wyróżnienie pracy stosowną nagrodą.

  
*Prof. dr hab. Anna Goździcka-Józefiak*

