



Uniwersytecki Szpital Kliniczny  
Im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie

**Uniwersytecki Szpital Kliniczny  
im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie  
35-055 Rzeszów, ul. Szopena 2**

***Klinika Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Położnictwa***

**Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Tomasz Kluz**  
Sekretariat: (17)8666351, Gabinet lekarski: (17)8666352, Dyżurka położnych: (17)8666353  
email: [biuro.ginekologia@szpital.rzeszow.pl](mailto:biuro.ginekologia@szpital.rzeszow.pl)  
Nr umowy NFZ: 090100440320230801

---

## RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Lek. Natalii Iżyckiej

**„Analiza ekspresji markerów nowotworowych komórek macierzystych w nabłonkowym raku jajnika”**

Promotorzy:

prof. dr hab. n. med. Ewa Nowak-Markwitz

Klinika Onkologii Ginekologicznej  
Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego  
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

dr hab. n. med. Karolina Sterzyńska

Katedra i Zakład Histologii i Embriologii  
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Przedłożona mi do recenzji praca doktorska lek. Natalii Iżyckiej pt. „Analiza ekspresji markerów nowotworowych komórek macierzystych w nabłonkowym raku jajnika” jest cyklem zbliżonych tematycznie publikacji, które powstały na podstawie przeprowadzonych przez Doktorantkę badań naukowych. Wyniki badań zostały opublikowane w postaci dwóch badań oryginalnych. Ponadto, w cykl prac wchodzi jedna praca pogładowa podsumowująca zagadnienia omawiane w rozprawie doktorskiej.

Temat badań podjęty przez Doktorantkę, prowadzonych pod kierownictwem promotora pani prof. Ewy Nowak-Markwitz i pani docent Karoliny Sterzyńskiej jest bardzo ważny i aktualny. Doktorantka w swoich badaniach skoncentrowała się na roli nowotworowych komórek macierzystych (ang. Cancer stem cells, CSCs) w patogenezie raka jajnika. W rozprawie doktorskiej w szczegółowy sposób analizowano znaczenie prognostyczne ekspresji markerów CSCs w raku jajnika.

Koncepcja CSCs i ich roli w kancerogenezie jest aktualnym tematem w onkologii. Teoria dotycząca roli CSCs zakłada istnienie subpopulacji komórek nowotworowych charakteryzujących się chemioopornością i zdolnością do odbudowy populacji komórek nowotworowych po leczeniu onkologicznym. CSCs są uważane za podstawową przyczynę nieskuteczności chemioterapii, ponieważ odpowiadają one za nawrót choroby nowotworowej. Jednakże, dokładna charakterystyka CSCs nie jest w pełni poznana. Wyróżnia się wiele podgrup CSCs wykazujących ekspresję różnych markerów. Dotychczas zidentyfikowano wiele markerów, których ekspresja na komórkach nowotworowych wskazuje, że te komórki mogą wykazywać cechy komórek macierzystych. Jednakże, nie do końca wiadomo, które markery najdokładniej korelują z cechami komórek macierzystych. Właśnie tym zagadnieniem, w swojej rozprawie doktorskiej zajmowała się Doktorantka.

Licząca 94 strony dysertacja jest skonstruowana w sposób typowy. Znajdują się tu następujące rozdziały: przedmiot badań, cel pracy, omówienie prac wchodzących w skład cyklu, kopie wymienionych prac, podsumowanie i wnioski. W pracy zawarto również streszczenie w języku polskim i języku angielskim, piśmiennictwo, załączniki ze zgodą komisji bioetycznej oraz oświadczenia wszystkich współautorów publikacji określające indywidualny wkład każdego z nich w ich powstanie.

Wstęp rozprawy jest wprowadzeniem do tematyki, podejmowanej przez Doktorantkę. Przedstawia ona epidemiologię raka jajnika i podstawowe dane dotyczące leczenia tego nowotworu. Doktorantka w sposób obszerny omawia charakterystykę CSCs i ich markerów.



Ta część napisana jest bardzo ciekawie i wnikliwie. Literatura dobrana jest właściwie i wyczerpująco.

Doktorantka prawidłowo sformułowała cel badawczy oraz cele szczegółowe. Celem pracy była analiza ekspresji markerów CSCs w raku jajnika oraz ocena związku ich ekspresji z cechami kliniczno-patologicznymi choroby nowotworowej, takimi jak stopień zaawansowania, zróżnicowania nowotworu, podtyp histologiczny czy odpowiedź na leczenie, w tym całkowity czas przeżycia (OS) i czas wolny od progresji (PFS). Wymieniony cel realizowano przez realizację celów szczegółowych, takich jak: 1) próbę wytypowania markerów CSCs o istotnym znaczeniu klinicznym u pacjentek z rakiem jajnika (praca 1, 2, 3); 2) ocenę ekspresji wybranych markerów CSCs u pacjentek z rakiem jajnika, w szczególności z podtypem surowiczym niskoźródnicowanym (*high-grade serous ovarian cancer*; HGSOC), (praca 2, 3); 3) ocenę zależności między ekspresją wybranych markerów CSCs a danymi klinicznymi HGSOC takimi jak: stopień zaawansowania klinicznego i zróżnicowania nowotworu, obecność choroby reszkowej po operacji cytoredukcyjnej, wrażliwość na zastosowaną chemioterapię, podtyp histologiczny i molekularny, (praca 2,3); 4) ustalenie związku między ekspresją wybranych markerów a czasem PFS i OS, (praca 2,3); 5) próbę zbudowania modeli predykcyjnych pozwalających na przewidzenie odpowiedzi na chemioterapię i rokowanie u pacjentek; (praca 3)

Pierwsza publikacja, wchodzących w skład dysertacji Doktorantki jest pracą poglądową dotyczącą markerów CSCs w raku jajnika. Należy zwrócić uwagę, że praca jest bardzo ciekawa i w zwięzły sposób podsumowuje informacje dotyczące markerów CSCs. Ponadto, Autorka w interesujący sposób opisuje potencjalne metody terapeutyczne leczenia celowanego w CSCs.

Druga publikacja jest pracą oryginalną, w której Doktorantka jest pierwszym autorem: Iżycka, N.; Rucinski, M.; Andrzejewska, M.; Szubert, S.; Nowak-Markwitz, E.; Sterzynska, K. The Prognostic Value of Cancer Stem Cell Markers (CSCs) Expression-ALDH1A1, CD133, CD44-For Survival and Long-Term Follow-Up of Ovarian Cancer Patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24. Pracę opublikowano w renomowanym czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym o wskaźniku Impact Factor 5,6. Do badania włączono 86 pacjentek zdiagnozowanych i leczonych z powodu raka jajnika w Klinice, w której pracuje Doktorantka. W pracy analizowano ekspresję markerów ALDH1A1, CD133 i CD44 przy wykorzystaniu badania immunohistochemicznego. Do najważniejszych wyników pracy należy wykazanie istotnie krótszego PFS i OS u pacjentek wykazujących ekspresję ALDH1A1. Znaczenie rokownicze ALDH1A1 potwierdzono w analizie wieloczynnikowej, w której wykazano, że poza ekspresją ALDH1A1, również wysoki stopień

zaawansowania nowotworu (FIGO III-IV), brak możliwości osiągnięcia optymalnej cytoredukcji oraz chemioterapia neoadiuwantowa były również związane z krótszym czasem całkowitego przeżycia. Uzyskane wyniki dotyczące pozostałych czynników rokowniczych są zgodnie z aktualną wiedzą, co potwierdza istotne znaczenie korelacji między ekspresją ALDH1A1 a skróconym czasem przeżycia pacjentek.

Ostatnia praca z cyklu pod tytułem Cancer Stem Cell Markers-Clinical Relevance and Prognostic Value in High-Grade Serous Ovarian Cancer (HGSOC) Based on The Cancer Genome Atlas Analysis, Autorów: Natalia Iżycka, Mikołaj Piotr Zaborowski, Łukasz Ciecierski, Kamila Jaz, Sebastian Szubert, Cezary Miedziarek, Marta Rezler, Kinga Piątek-Bajan, Aneta Synakiewicz, Anna Jankowska, Marek Figlerowicz, Karolina Sterzyńska, Ewa Nowak-Markwitz, Int J Mol Sci. 2023 Aug 13;24(16):12746. doi: 10.3390/ijms241612746., 24, została opublikowana w tym samym czasopiśmie co poprzednia praca i również Doktorantka jest pierwszym autorem pracy. W pracy wykorzystano ogólnodostępne dane z projektu The Cancer Genome Atlas (TCGA), niemniej jednak, sposób wykorzystania danych zasługuje na pełne uznanie. Projekt TCGA zakładał udostępnienie danych do analizy przez naukowców z całego świata i sposób w jaki wykorzystwała to Doktorantka ze współautorami jest bardzo interesujący. W pracy przeanalizowano wyniki analizy ekspresji mRNA i białek związanych z CSCs: ALDH1A1, CD44, EPCAM, KIT, LGR5, NES, NOTCH3, POU5F1, PROM1, PTTG1, ROR1, SOX9, THY1. Wyniki badań pozwoliły na wyodrębnienie czynników mających znaczenie prognostyczne zarówno w kontekście całkowitego przeżycia pacjentek jak i chemio wrażliwości. Na uwagę zasługuje dyskusja zawarta w pracy, która oprócz sprawnie omówionych wyników badań podaje możliwe podłoże molekularne obserwowanych zależności między ekspresją badanych markerów a przebiegiem choroby nowotworowej.

Podsumowując, badania prowadzone przez Doktorantkę poruszają interesujący i ważny z punktu widzenia naukowego i klinicznego problem we współczesnej ginekologii onkologicznej. Doktorantka właściwie wybrała narzędzia do weryfikacji stawianych tez. Zastosowała zaawansowane metody statystyczne, dzięki czemu praca zyskała elementy nowatorskie i poznawcze. Dyskusja świadczy o dużej znajomości poruszanych zagadnień. Doktorantka sprawnie posługuje się warsztatem badawczym, poprawnie prowadzi dyskusje i wskazuje na możliwe przyczyny uzyskanych wyników. Cytowane w dysertacji piśmiennictwo zawiera w większości najnowsze publikacje. Ich dobór pozwala stwierdzić, że Doktorantka orientuje się bardzo dobrze w aktualnym stanie badań dotyczących tych zagadnień. Doktorantka poprawnie sformowała wnioski, które odpowiadają założonym celom i uzyskanym rezultatom.

Po szczegółowej analizie przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej Pani Doktor Natalii Iżyckiej pt.: „Analiza ekspresji markerów nowotworowych komórek macierzystych w nabłonkowym raku jajnika”, stwierdzam, że rozprawa spełnia warunki określone w *art.187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)* dlatego rekomenduję Wysokiej Radzie Naukowej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie przedstawionej mi do recenzji dysertacji.

Rzeszów, 08.06.2024.

Z wyrazami szacunku

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Kluz  
Specjalista ginekologii i położnictwa  
Specjalista ginekologii onkologicznej  
7731861 tel. 609 546 450