

Prof. dr hab. n. med. Jacek Gronwald  
Zakład Genetyki i Patomorfologii  
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie  
ul. Unii Lubelskiej 1  
71-252 Szczecin

## Ocena rozprawy doktorskiej Lek. Sebastiana Łażniaka

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

Rak szyjki macicy jest 6 pod względem częstości występowania nowotworem wśród kobiet oraz 3 w grupie kobiet w wieku od 15 do 44 lat. W Polsce charakteryzuje się jednym z najwyższych wskaźników zapadalności i umieralności w Europie. Do najważniejszych czynników ryzyka należą zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), palenie tytoniu, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, a także liczba ciąż, wczesny wiek rozpoczęcia aktywności seksualnej, czy liczba partnerów seksualnych. Ostatnio wykazano, że istnieją związki między występowaniem polimorfizmu pojedynczego nukleotydu (SNP) a podatnością na nowotwory. Asocjacje różnych SNP z rakiem szyjki macicy są stosunkowo mało znane, dlatego temat podjęty przez doktoranta uważam za trafny i ważny.

Rozprawę doktorską stanowi cykl trzech publikacji, z których dwie są oryginalnymi artykułami naukowymi, a jeden artykuł jest pracą przeglądową:

1. Łażniak S, Lutkowska A, Wareńczak-Florczak Ż, Sowińska A, Tsibulski A, Roszak A, Sajdak S, Jagodziński PP. The association of CCAT2 rs6983267 SNP with MYC expression and progression of uterine cervical cancer in the Polish

- population, Arch Gynecol Obstet . 2018 May;297(5):1285-1292. DOI: 10.1007/s00404-018-4740-6. Punktacja IF: 2,63. Punktacja MEiN: 70.
2. Łażniak S, Sowińska A, Roszak A, Lianeri M, Pławski A, Mostowska A, Jagodziński PP. Role of rs2366152 single-nucleotide variant located in the long noncoding RNA HOTAIR gene in the cervical cancer susceptibility in a Polish population. J Appl Genet. 2024 Sep;65(3):511-518. DOI: 10.1007/s13353-023-00822-3. Punktacja IF: 2,43. Punktacja MEiN: 70.
  3. Łażniak S, Kliber M, Sylwester K, Jagodziński PP. Cervical cancer in the Polish population- preventive actions review; Letters in Oncology Science; DOI: 10.21641/los.2024.21.2.249 Punktacja IF:0. Punktacja MEiN: 20.

Łączny IF publikacji wynosi 5.06. a punktacja ministerialna to 160. punktów.

Rozprawa doktorska jest napisana poprawnie w języku polskim i jest przedstawiona w formie wydruku komputerowego. Rozprawa liczy 80 stron, jest podzielona na 7 rozdziałów - typowych dla tego rodzaju opracowań.

W publikacji pierwszej przeprowadzono analizę częstości występowania polimorfizmu SNP rs6983267 wśród kobiet w Polsce, u których zdiagnozowano raka płaskonabłonkowego szyjki macicy (SCC) oraz w grupie kontrolnej składającej się ze zdrowych kobiet, z uwzględnieniem wpływu takich czynników jak: stopień zaawansowania i zróżnicowanie nowotworu, historia stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych, palenie tytoniu oraz status menopauzy. Dodatkowo, oceniono poziom transkryptu genu MYC w tkankach nowotworowych oraz w tkankach nienowotworowych kobiet z SCC szyjki macicy. Stwierdzono, że SNP rs6983267 może być związany z regulacją ekspresji genu MYC. Nie stwierdzono asocjacji polimorfizmu SNP rs6983267 z występowaniem raka płaskonabłonkowego szyjki macicy. Jednak różnice

częstości zaobserwowano w odpowiednich podgrupach. Stwierdzono związek tego SNP z zaawansowaniem choroby (w szczególności z III stopniem zaawansowania) oraz stopniem morfologicznej złośliwości (w szczególności G2 i G3) nowotworu. Stwierdzono również znamienne różnice częstości polimorfizmu rs6983267 w grupach pacjentek stosujących doustną antykoncepcję, palących, w wieku pomenopauzalnym. Wykazano, że polimorfizm rs6983267 wiąże się ze zwiększonymi poziomami transkryptu genu MYC zarówno w tkankach nowotworowych SCC szyjki macicy, jak i w tkankach nienowotworowych u pacjentek z tym rakiem.

W drugiej pracy przeprowadzono analizę występowania zmienności pojedynczego nukleotydu (SNV) rs2366152 wśród kobiet z rakiem płaskonabłonkowym szyjki macicy (SCC) oraz zdrowych kobiet z populacji polskiej, z uwzględnieniem takich czynników jak: stopień zaawansowania nowotworu, stopień zróżnicowania nowotworu, historia stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych, palenie tytoniu i wiek menopauzalny.

Nie stwierdzono związku polimorfizmu rs2366152 SNV z występowaniem raka płaskonabłonkowego szyjki macicy. Jednak w odpowiednich podgrupach zaobserwowano różnice częstości tego SNV. Różnice dotyczyły pacjentek z III stopniem zaawansowania choroby oraz stopniem morfologicznej złośliwości G3 nowotworu. Stwierdzono również znamienne różnice częstości polimorfizmu rs2366152 SNV w grupach pacjentek stosujących doustną antykoncepcję,

W trzeciej publikacji przeanalizowano dane dotyczące czynników ryzyka i strategii profilaktycznych dotyczące raka szyjki macicy w Polsce. Słusznie stwierdzono, że wdrażanie programów szczepień, przeprowadzanie systematycznych badań przesiewowych i edukacja społeczeństwa są kluczowe dla zmniejszenia zapadalności i śmiertelności na raka szyjki macicy.

Najważniejsze wnioski wynikające z pracy to:

1. Związek rs2366152 oraz rs6983267 ze stopniem zaawansowania nowotworu i stopniem zróżnicowania nowotworu szyjki macicy mogą być podstawą do oceny rokowań przebiegu choroby oraz tworzenia narzędzi do wczesnego wykrywania tego nowotworu.
2. Badanie polimorfizmów rs2366152 oraz rs6983267 może być dodatkowym narzędziem określającym grupę ryzyka raka szyjki macicy wśród pacjentek stosujących doustną antykoncepcję, palących i w wieku pomenopauzalnym.
3. Wdrażanie programów szczepień, przeprowadzanie systematycznych badań przesiewowych i edukacja społeczeństwa są kluczowe dla zmniejszenia zapadalności i śmiertelności na raka szyjki macicy.

Podsumowując, manuskrypt jest napisany prawidłowo. Pracę oceniam wysoko, ma dużą wartość nie tylko naukową, ale i aplikacyjną. Badania zostały zaplanowane i przeprowadzone na wysokim poziomie oraz opublikowane w czasopiśmie o znaczącym współczynniku oddziaływania. Prace wskazują, że lek. Sebastian Łuźniak posiadał umiejętności wnikliwego badacza.

Mam kilka uwag redakcyjnych dotyczących w większości manuskryptu opisującego opublikowane prace. W Streszczeniu w opisie celów wyprowadzono pytania badawcze, z resztą w prawidłowy sposób, natomiast nie sformułowano celów. Cele w prawidłowy sposób sformułowano w rozdziale Cele, a wyprowadzenie pytań badawczych i celów powinno się opisać zaraz przed rozdziałem Cele. Materiał i Metody bardzo precyzyjnie opisano w opublikowanych pracach natomiast w manuskrypcie forma nie jest już tak precyzyjna. Opublikowane 2 prace oryginalne są badaniami asocjacyjnymi i Doktorant opisując wyniki w kontekście obserwowanych różnic częstości, konsekwentnie używa sformułowania „ma związek” lub „może mieć wpływ” z wyjątkiem strony 13 gdzie opisano, że „rs2366152 ma istotny wpływ na rozwój tego nowotworu”. Badania asocjacyjne nie wykazują związku przyczynowo-

skutkowego, a jedynie współwystępowanie. Wpływ, a więc związek przyczynowo-skutkowy musi w takich sytuacjach zostać udowodniony w dodatkowych badaniach. W kontekście całości prezentacji traktuję to jako „przejęzyczenie”. Rozdział Wnioski ma formę podsumowania wyników, a właściwe wnioski zostały sformułowane w rozdziale „Implikacje praktyczne pracy doktorskiej”. Nieliczne błędy literowe zostały zaznaczone w ocenianej kopii.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz.595, z późn. zm.).

Wobec powyższego, przedstawiam Radzie Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu wniosek o dopuszczenie lek. Sebastiana Łuźniaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Szczecin 11.11.2024.



Prof. dr hab. n. med. Jacek Gronwald

