



UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Kierownik Katedry Morfologii i Embriologii Człowieka

Zakładu Histologii i Embriologii

prof. dr hab. Piotr Dziegiel

RECENZJA

rozprawy doktorskiej Lek. Klaudii Klickiej

pt.: „Rola indukowanych przez estradiol mikroRNA

w patogenezie raka endometrium”

Niezwyczajnie dynamiczny rozwój biologii molekularnej, a w tym zaawansowanych metod badawczych, spowodował przełom nie tylko w nauce obejmującej zagadnienia związane z fizjologią oraz patofizjologią człowieka, ale także w nowoczesnej diagnostyce, ocenie predykcyjnej i rokowniczej przebiegu choroby, a także w obszarze stosowanych metod leczenia. Zjawisko to dotyczy także, a może przede wszystkim, dziedziny jaką jest zarówno onkologia eksperymentalna jak i kliniczna. Systematyczny wzrost zachorowań oraz zgonów pacjentów cierpiących na choroby nowotworowe oraz coraz młodszy ich wiek, skłaniają naukowców do poszukiwania coraz to nowszych i spersonalizowanych metod leczenia, wykorzystujących właśnie osiągnięcia szeroko rozumianej biologii molekularnej. Jednym z nowatorskich, coraz szerzej uprawianych kierunków badawczych jest poszukiwanie cząsteczek mikroRNA, które w mechanizmie posttranskrypcyjnym modulują ekspresję licznych genów, w tym genów supresorowych oraz onkogenów, odpowiedzialnych za procesy transformacji nowotworowej. Lepsze poznanie i zrozumienie biologii cząsteczek mikroRNA może przyczynić się w przyszłości do polepszenia wczesnej diagnostyki schorzeń onkologicznych oraz efektywniejszego doboru nowoczesnych terapii przeciwnowotworowych.

Mając na uwadze powyższe, jednoznacznie mogę stwierdzić, że wybór tematyki badawczej doktorantki, także w aspekcie nowotworów złośliwych endometrium, jest jak najbardziej nowatorski oraz oryginalny.

Przedstawiona do oceny praca doktorska składa się z pięciu spójnych tematycznie publikacji – trzech przeglądowych oraz dwóch oryginalnych, opublikowanych w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, których sumaryczny wskaźnik IF wynosi IF=22,514 oraz 520 pkt. MNiSW. Taka kompozycja pracy doktorskiej jest nowoczesnym przedstawieniem tematu i jak najbardziej pozytywnie ocenianym. Dowodzi to, że zaplanowane i przeprowadzone badania oraz uzyskane i przeanalizowane ich rezultaty są istotne, nie tylko w środowisku naukowym kraju ale również osiągają zasięg międzynarodowy. Dla recenzenta taki układ dysertacji jest komfortowy i pozwala na przygotowanie obiektywnej oceny pracy doktorskiej, tym bardziej, że wcześniej jej rezultaty zostały poddane wnikliwej recenzji podczas publikacji ww. prac. Jedynym mankamentem, ocenianej dysertacji jest tylko brak publikacji w odpowiednim czasopiśmie wyników ostatnich badań, które zostały zamieszczone jako preprint bioRxiv. Nie rozumiem dlaczego doktorantka, a także nadzorujący i kierujący pracą doświadczony Promotor – Pan Prof. dr hab. Paweł Włodarski, zdecydowali się na takie rozwiązanie? Jestem przekonany, że prezentowane w preprintcie rezultaty w pełni zasługują na publikację w dobrym czasopiśmie.

Cykl monotematycznych publikacji ocenianej rozprawy doktorskiej został poprzedzony streszczeniami w języku polskim oraz angielskim, które klarownie pozwalają czytelnikowi zorientować się w tematyce dysertacji. Kolejnym rozdziałem jest wstęp, który również w sposób bardzo przejrzysty omawia poszczególne publikacje, ich cele, rezultaty oraz wysnute wnioski. Ta część pracy doktorskiej jest także bardzo pomocna i wprowadza płynnie czytelnika do części zasadniczej, w której są zamieszczone poszczególne artykuły w wersji oryginalnej. Nie mam najmniejszych uwag do ww. rozdziałów. Umożliwiają one dokonanie obiektywnej oceny osiągniętych rezultatów, bardzo dobrze udokumentowanych, a wnikliwy recenzent zawsze ma możliwość sięgnięcia do wersji elektronicznej artykułów, chociażby z wykorzystaniem ogólnodostępnej bazy PubMed.

Po przeczytaniu wszystkich załączonych publikacji, stanowiących podstawę dysertacji doktorskiej Pani Lek. Klaudii Klickiej, przechodzimy do rozdziału zatytułowanego: „Podsumowanie i wnioski”. Jest on syntetycznym omówieniem najważniejszych, osiągniętych rezultatów i w mojej ocenie zabrakło w tej części pracy zamieszczenia wnikliwych wniosków wysnutych właśnie na podstawie ww. wyników. Stwierdzenie, że: *„Estradiol wpływa na globalną zmianę poziomu ekspresji cząsteczek mikroRNA w komórkach raka endometrium.”* – jest zbyt ogólne, gdyż sama doktorantka zidentyfikowała aż 66 mikroRNA, których ekspresja była nasiloną pod wpływem działania estradiolu (w modelu doświadczalnym *in vitro*), spośród których tylko miR-182 był podwyższony w komórkach guza (rak endometrium

typu I) w porównaniu z kontrolą. Co więcej, cząsteczka ta może być zaliczona do grupy onkomirRNA, a jej podwyższona ekspresja stymuluje proliferację komórek badanego raka (i odwrotnie). Ponadto spośród licznych mikroRNA wytypowanych podczas eksperymentów prowadzonych przez doktorantkę wykazano, że obniżona ekspresja mikroRNA-23b była skorelowana z gorszym przeżyciem pacjentów, co może nasuwać przypuszczenie o supresorowym działaniu ww. cząsteczki (?).

Chciałbym podkreślić bardzo dobre wykorzystanie szerokiej gamy zaawansowanych metod badawczych przez doktorantkę, ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania mikrodyssekcji laserowej (LCM) do izolacji komórek nowotworowych, co często jest pomijane w tego typu badaniach, gdzie uzyskuje się wyniki oraz wyciąga wnioski z badań na materiale, który jest mieszaniną różnorodnych komórek budujących guz nowotworowy (np. fibroblasty towarzyszące guzom - CAFs, komórki śródbłónka i nacieku zapalnego itp.).

Podkreśleniu zasługuje również fakt, że Pani Lek. Klaudia Klicka uzyskała zewnętrzne i wewnętrzne finansowanie na przeprowadzenie swoich zaplanowanych eksperymentów! Był to projekt PRELUDIUM 20 (NCN) oraz dwa granty Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego: Grant Młodego Badacza i Grant Studencki. Świadczy to o dużej dojrzałości Doktorantki i rokuje osiągnięciem przez Nią dalszych sukcesów naukowych.

W ostatniej części pracy doktorskiej znajdują się:

- Oświadczenie Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym stwierdzające, że badania zaplanowane przez Doktorantkę nie stanowią eksperymentu medycznego zgodnie z obowiązującymi przepisami i nie wymagają uzyskania zgody ww. Komisji,
- Oświadczenia wszystkich współautorów publikacji, które zostały wykorzystane do skompilowania rozprawy doktorskiej.

Wynika z nich jednoznacznie, że Lek. Klaudia Klicka pełniła wiodącą rolę w przeprowadzeniu zaplanowanych eksperymentów badawczych, a także w analizie uzyskanych rezultatów oraz przygotowywaniu publikacji do złożenia w redakcji czasopism

Biorąc pod uwagę powyżej zawarty tekst recenzji oraz będąc przekonany, że Lek. Klaudia Klicka, na podstawie ocenianej pracy doktorskiej oraz pozostałych wymaganych ustawowo kryteriów, spełnia wymogi do nadania stopnia doktora nauk medycznych w dyscyplinie nauki medyczne, zawarte w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668), wnioskuję do Wysokiej Rady

Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Warszawie o nadanie Jej Osobie stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Ponadto, mając na uwadze nowatorstwo tematyki badań, wykorzystanie różnorodnych metod badawczych oraz opublikowanie wyników w wysokoimpaktowych i prestiżowych czasopismach naukowych, wnioskuję o wyróżnienie pracy doktorskiej.

Wrocław, 15.09.2025.

Prof. dr hab. Piotr Dzięgiel