



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Zakład Farmacji Stosowanej

Warszawa, 27.07.2020

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Ewy Nowak.

Tytuł rozprawy: „Modyfikacje epigenetyczne ekspresji genów zaangażowanych w transformację epitelialno-mezenchymalną”.

Choroby nowotworowe mają charakter globalny, dotykają od niepamiętnych czasów wszystkie społeczeństwa i od niepamiętnych czasów również należą do schorzeń, dla których zmagania dotyczące diagnostyki i terapii są z pewnością ciągle otwartymi wyzwaniami dla badaczy. Globalny charakter nowotworów przejawia się w mnogości istniejących na świecie instytucji onkologicznych, prowadzonych projektów badawczych czy udostępnianych publikacji naukowych. Definiując nowotwory bierze się pod uwagę aktualny stan wiedzy, efektywność leczenia i kondycję pacjentów onkologicznych.

Rozprawa doktorska Pani mgr Ewy Nowak dotyczy aktualnej problematyki badawczej z zakresu biologii nowotworów. Autorka zwróciła uwagę na mechanizmy epigenetyczne regulacji ekspresji genów w kancerogenezie ze szczególnym uwzględnieniem roli / funkcjonowania znanego w nauce zjawiska przejścia epitelialno-mezenchymalnego (EMT) w raku jajnika. Zrozumienie przebiegu EMT jest niezwykle kluczowym do poznania biologii nowotworów ginekologicznych i planowania (wdrażania) odpowiednich schematów leczenia chemicznego. Doktorantka uważa, że w rozwoju raka jajnika, w sekwencji zdarzeń molekularnych biorą udział procesy epigenetyczne, stąd założenia i cele pracy dotyczą bezpośrednio badań związanych z oceną modyfikacji epigenetycznych genów (np. *DIRAS3*, *STAT3*, *CDH1*, *FN1*, *KRT19*, *VCAN*) uczestniczących w funkcjonowaniu EMT w zakresie raka jajnika. W pracy wybrane stany aktywności epigenetycznej komórek nowotworowych Doktorantka uzyskiwała *in vitro* głównie wykorzystując chemiczne modulatory epigenetyczne (decytabina, trichostatyna A, moryna).

Rozprawa doktorska Pani mgr Ewy Nowak opiera się na pięciu pracach opublikowanych w latach 2017-2020. Trzy prace mają charakter publikacji przeglądowych, zaś dwie prace są

publikacjami oryginalnymi, które prezentują wyniki badań doświadczalnych. W zakresie analizy bibliometrycznej publikacje stanowiące rozprawę doktorską wnoszą łącznie IF = 3,202, MNiSW = 80. Korzystnym jest, że we wszystkich publikacjach pani mgr Nowak jest pierwszą autorką (udział formalny w pracach mieści się w przedziale 65-85%). Współczynniki oddziaływania IF prac nie są wysokie (IF=0,158 x3; IF=0,621 x1; IF=2,107 x1).

Publikacje stanowiące rozprawę doktorską Pani mgr Ewy Nowak:

1. Nowak E, Wasińska M, Bednarek I. Zmiany epigenetyczne w raku sutka i raku jajnika – część I Mechanizmy zmian epigenetycznych. *Post. Biol. Kom.* 2017; 44: 301-312.
2. Nowak E, Wasińska M, Bednarek I. Zmiany epigenetyczne w raku sutka i raku jajnika – część II Mechanizmy karcynogenezy. *Post. Biol. Kom.* 2017; 44: 313-328.
3. Nowak E, Bednarek I Przejście epitalialno-mezenchymalne w procesach nowotworzenia. *Post. Biol. Kom.* 2018; 45: 223-236.
4. Nowak E, Poczęta M, Bieg D, Bednarek I. DNA methyltransferase inhibitors influence on the DIRAS3 and STAT3 expression and in vitro migration of ovarian and breast cancer. *Ginekol. Pol.* 2017; 88: 543-551.
5. Nowak E, Sypniewski D, Bednarek I. Morin exerts anti-metastatic, anti-proliferative and anti-adhesive effect in ovarian cancer cells: an in vitro studies. *Mol. Biol. Rep.* 2020.

Rozprawa doktorska zawiera również krótkie opracowanie (str. 9-53) zawierające rozdziały – *Spis skrótów* (uwaga: jeśli jest spis skrótów zawierający rozwinięcia - w jakim celu Doktorantka ustawicznie powtarza w całym opracowaniu rozwinięcia skrótów?), *Wstęp*, *Założenia i cel*, *Wyniki*, *Dyskusja*, *Wnioski*, *Piśmiennictwo i Streszczenie*. Brak rozdziału *Materiały i metody*. Opracowanie zostało napisane w sposób niezwykle zwięzły, Doktorantka przedstawia podstawowe i znane informacje związane z przedmiotem badań. Cennym, merytorycznym uzupełnieniem rozdziału *Wstęp* są prace przeglądowe opublikowane w reprezentatywnym, wartościowym piśmie *Postępy Biologii Komórki*. Gratuluję Doktorantce trzech monograficznych publikacji i tym samym godnej podziwu i zawsze oczekiwanej konsekwencji w pracy! Oceniając natomiast inne rozdziały, dlaczego Doktorantka nie sporządziła rozdziału *Materiały i metody*? Oczywiście, wybrane informacje można znaleźć w rozdziale *Założenia i cel pracy* i w załączonych publikacjach oryginalnych, ale rozdział dotyczący metodologii zawsze dobrze relacjonuje i uwiarygadnia przebieg doświadczeń.

Jeszcze w odniesieniu do metodologii – dlaczego Doktorantka nie ocenia ekspresji genów za pomocą powszechnie akceptowalnych w środowisku sond TaqMan? Jak uzasadnić pomysł na ocenę ekspresji za pomocą jedynie systemu z Sybr Green qPCR? Proszę również o informację odnośnie charakterystyki komórek kontrolnych do badań.

Rozdziały – Wyniki / Dyskusja / Wnioski w mojej ocenie przygotowane zostały w sposób dość monotony, wzajemnie się powtarzają i w niewielkim stopniu uzupełniają się. Prawdą jest, że w rozdziale *Dyskusja* Doktorantka stara się w sposób staranny przybliżać odpowiednie publikacje innych autorów, korespondujące do własnych wyników badań jednak powtórzenia opisów uzyskanych wyników są tu niepotrzebne. Zdecydowanie brakuje bardziej wyszukanych asocjacji onkologicznych o szerszym znaczeniu poznawczym. Podobnie jest w przypadku formalnych wniosków. Wnioski relacjonują tok uzyskania wyników, przebieg doświadczeń, natomiast znów brakuje bardziej zaawansowanych koncepcyjnie uogólnień. Po części jest to dla mnie zrozumiałe – Doktorantka przeprowadziła badania w oparciu o zaledwie dwie linie komórkowe (A2780, SKOV-3), skądinąd bardzo dobrze już scharakteryzowane również w kontekście zjawisk epigenetycznych. Wnioski o większym przesłaniu poznawczym zdecydowanie częściej wypływają z badań prowadzonych na większą skalę. Zachęcam Doktorantkę do kontynuowania badań w oparciu o szerszy panel linii komórkowych i oczywiście dobrze byłoby również uwzględnić w badaniach materiał biologiczny pochodzący bezpośrednio od pacjentów onkologicznych.

Podsumowując stwierdzam, że rożprawa doktorska Pani mgr Ewy Nowak spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. Dz.U. z 2017 r., poz.1789). Zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach o dopuszczenie Pani mgr Ewy Nowak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

WARSZAWSKI
UNIwersytet Medyczny
Zakład Farmacji Stosowanej
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1
Tel/Fax (022) 57-20-978, tel. (022) 57-20-977

KIEROWNIK
Zakładu Farmacji Stosowanej
Maciej Małecki
prof. dr hab. n farm. *Maciej Małecki*
27.07.2020

idw dr. hab. n farm.