



RPLI/2325/2024
Data: 2024-03-25
UME

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Marty Baczewskiej pt. „Ekspresja transporterów substratów energetycznych u pacjentek z zaawansowanym surowiczym rakiem jajnika.”

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska jest 100 - stronicowym opracowaniem obejmującym dwa artykuły opublikowane w czasopismach zagranicznych o łącznym współczynniku oddziaływania (IF- Impact Factor) równym 10,5. Publikacje te wchodzi w skład cyklu dotyczącego określenia przydatności oznaczania ekspresji genów kodujących transportery wybranych substratów energetycznych u chorych na zaawansowanego raka jajnika.

Nowotwory złośliwe jajnika stanowią 5% zachorowań oraz są czwartą przyczyną zgonów kobiet na nowotwory. Wśród nowotworów jajnika nowotwory nabłonkowe (rak jajnika) występują w ponad 90% przypadków. W raku jajnika nie ma objawów patognomicznych. Wczesne objawy najczęściej obejmują dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego lub jamy brzusznej. Najczęściej chore na raka jajnika trafiają do leczenia w stadiach znacznego zaawansowania, z objawami masy guza w miednicy mniejszej (ból brzucha, wzdęcia, ból krzyża, dysuria i dyspareunia). Stopień zaawansowania choroby jest najważniejszym czynnikiem decydującym o długości przeżycia. Wykrycie raka jajnika we wczesnych stadiach nadal dotyczy niewielkiego odsetka pacjentek (20–30%), przy czym 5-letnie przeżycie w tej grupie chorych wynosi ok. 90%. Prawie w 70% przypadków nowotwór ten rozpoznaje się w wyższym stopniu zaawansowania (III i IV), w którym 5-letnie przeżycie obniża się do 25%. Za najsilniejszy czynnik ryzyka zachorowania na raka jajnika uznaje się uwarunkowania genetyczne i obciążoną historię rodzinną w kierunku choroby. Największe ryzyko zachorowania jest związane z występowaniem mutacji w genach BRCA1 i BRCA2. Leczenie raka jajnika oparte jest na terapii skojarzonej obejmującej postępowanie operacyjne oraz chemioterapię. W przypadku chorych, u których szansa na osiągnięcie optymalnej cytoredukcji jest mała oraz u chorych z grupy wysokiego ryzyka powikłań okołoperacyjnych, należy rozważyć zastosowanie chemioterapii

neoadiuwantowej. Pomimo, iż większość pacjentek z niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika początkowo dobrze odpowiada na chemioterapię opartą na platynie, spora grupa chorych doświadcza wznowy procesu nowotworowego. Dlatego też poszukiwanie nowych celów do terapii personalizowanej czy też czynników molekularnych pozwalających na lepsze zrozumienie biologii tego nowotworu jest celem wielu badań naukowych a zarazem dużym wyzwaniem.

Wstęp rozprawy Doktorantka rozpoczyna od przedstawienia epidemiologii oraz podtypów raka jajnika. Następnie omawia zasady diagnostyki oraz podstawy leczenia tego nowotworu. W kolejnym podrozdziale szczegółowo przedstawia patogenezę raka jajnika uwzględniając poszczególne transportery substratów energetycznych, takie jak: transportery glukozy, transportery mleczanów, kwasów tłuszczowych i innych białek biorących udział w metabolizmie lipidów oraz transportery aminokwasów.

Cel pracy jest postawiony jasno. Doktorantka planuje przeprowadzić:

1. Ocenę ekspresji genów kodujących transportery wybranych substratów energetycznych w tkance nowotworowej jajnika.
2. Analizę zależności pomiędzy ekspresją genów a wybranymi parametrami klinicznymi i biochemicznymi tj. obecnością przerzutów, wielkością guza pierwotnego, czasem hospitalizacji, BMI (podział na nadwagę i otyłość), stężeniem CA 125, ilością płytek krwi na mm³, stężeniem fibrynogenu, potasu, hormonu tyreotropowego (TSH).
3. Analizę czasu przeżycia w odniesieniu do ekspresji badanych genów na podstawie danych zawartych w ogólnodostępnej bazie TCGA (The Cancer Genom Atlas).

Materiał i metody badawcze zostały przedstawione prawidłowo. Doktorantka w pierwszym etapie pracy naukowej poddała analizie 158 próbek pobranych od chorych leczonych z powodu raka jajnika w Klinice Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej i Uniwersyteckim Centrum Onkologii w latach 2017-2021. Wyselekcjonowano 27 chorych z podtypem raka surowiczego o wysokim stopniu złośliwości i zastosowano kryteria włączenia takie jak: BMI > 35 kg/m², cukrzyca, terapia lewotyroksyną, hyperlipidemia. Grupę kontrolną stanowiły pacjentki operowane w Klinice Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej z powodów innych niż nowotworowe. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Po przedstawieniu głównych celów badania, materiału i metod Doktorantka w opracowaniu zamieściła pierwszy artykuł zatytułowany: "Obesity and Energy Substrate Transporters in Ovarian Cancer - Review" opublikowany w czasopiśmie *Molecules*, który stanowi przegląd literatury poświęconej poszczególnym transporterom substratów energetycznych oraz omawia rolę nadmiernej masy ciała w patogenezie raka jajnika.

Druga praca pt "Energy Substrate Transporters in High-Grade Ovarian Cancer: Gene Expression and Clinical Implications" zawiera oryginalne wyniki analiz przeprowadzonych przez Doktorantkę. W odniesieniu do transporterów kwasów tłuszczowych wykazano zmniejszenie ekspresji *CD36/SR-B2* (translokaza kwasów tłuszczowych) oraz *FATP1* (białko transportujące kwasy tłuszczowe) u chorych na raka jajnika w porównaniu do grupy kontrolnej. Poziom mRNA *FABPpm* (błonowe białko wiążące kwasy tłuszczowe) był podwyższony, natomiast ekspresja *FATP4* porównywalna w grupie chorych z rakiem jajnika i w grupie kontrolnej. Zawartość transkrypty cytozolowego białka *FABP4* była obniżona u chorych na raka jajnika, natomiast nie odnotowano różnic pomiędzy ekspresją *FASN* (gen syntazy kwasów tłuszczowych). W przypadku transporterów glukozy odnotowano zwiększenie ekspresji *GLUT1*, a zmniejszenie *GLUT4*. Zwiększenie transkrypty odnotowano również dla *MCT4* (transporter monokarboksyłowy). Relatywna zawartość mRNA *GLUT1* i *MCT4* była znacznie podwyższona w grupie badanej w porównaniu do pozostałych genów. Również ekspresja *SNAT1* (neutralny transporter aminokwasów sprzężony z sodem typu 1) była znacznie zwiększona w komórkach nowotworowych. W grupie chorych > 30 kg/m² odnotowano zwiększoną ekspresję *FABPpm*, *PGC-1alfa* (koaktywator 1alfa receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów), *FASN* w porównaniu do chorych z prawidłową masą ciała. W analizie przeżycia całkowitego wyższe wartości *FABP4* i *LPL* (lipaza lipoproteinowa) oraz niższe *TFAM* (mitochondrialny czynnik transkrypcyjny) wiązały się z gorszym rokowaniem.

Przeprowadzone analizy pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków:

1. Wzrost ekspresji *FABPpm*, *SNAT1* oraz *GLUT1* w HGSOC potwierdza zwiększone zużycie podstawowych substratów energetycznych w komórkach guza.
2. Największy wzrost ekspresji odnotowano w przypadku *GLUT1* w tkance nowotworowej jajnika, co wskazuje na przewagę wykorzystania glukozy jako podstawowego substratu energetycznego w HGSOC.
3. Komórki raka jajnika, dzięki zwiększonej ekspresji *MCT4*, mogą utrzymywać sprzyjające im kwasowe środowisko, co może wpływać na złośliwość nowotworu.

4. Wzrost ekspresji *SNAT1* sugeruje istotny udział glutaminy w progresji HGSOC.
5. Ekspresja poszczególnych genów zależała zarówno od klinicznej manifestacji nowotworu, obecności przerzutów, jak i BMI pacjentek.
6. Pacjentki z wysokim poziomem ekspresji *FABP4*, *PGC-1alfa* oraz *COX4/1* cechował krótszy czas przeżycia wolny od progresji, natomiast wzrost *GLUT4* i *TFAM* wiązał się z dłuższym czasem przeżycia wolnym od progresji nowotworu.

Uważam, że wniosek nr 3 mówiący o powiązaniu kwasowego środowiska ze złośliwością nowotworu nie wynika bezpośrednio z przeprowadzonych analiz.

Do pracy dołączony jest wykaz stosowanych w pracy skrótów, streszczenie w języku polskim oraz angielskim, oświadczenia współautorów, zgody komisji bioetycznej oraz bibliografia obejmująca 69 pozycji.

W podsumowaniu uważam, że przeprowadzone badania są cenne i posiadają istotne walory poznawcze, a jednocześnie wartość praktyczną w prognozowaniu przebiegu choroby u pacjentek z rozpoznaniem rakiem jajnika. Stwierdzam, że praca odpowiada wymaganiom stawianym rozprawom doktorskim określonym w art. 187. ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku. Tym samym mam przyjemność przedłożyć Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie lek. Marty Baczewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Klara - Merlewin
Peperner.