



UNIwersYTET MEDYCZNY

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Kierownik Zakładu Badań Ultrastrukturalnych

prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okolów

prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Marcina Szymańskiego

pt. „Znaczenie prognostyczne i funkcjonalne cykliny K i cykliny D1 w raku endometrium – ocena histologiczna i analiza *in silico*”

Od czasu odkrycia w latach 80. ubiegłego stulecia cyklin, białek biorących udział w regulacji cyklu komórkowego rozpoczęły się intensywne badania nad ich znaczeniem, nie tylko w prawidłowym przebiegu tego procesu, ale również nad biologicznymi skutkami zaburzeń w ich funkcjonowaniu. Za monitorowanie progresji kolejnych faz cyklu komórkowego, oprócz cyklin są odpowiedzialne również zależne od nich enzymy (CDK), które łącząc się z odpowiednimi cyklinami tworzą aktywne kompleksy katalityczne. Wpływają one na przebieg kluczowych zdarzeń w cyklu komórkowym, takich jak replikacja DNA lub jego naprawa w przypadku uszkodzenia. W warunkach fizjologicznych aktywność kompleksu cyklina-CDK jest ściśle kontrolowana nie tylko przez cykliny lecz również przez białka inhibitorowe, należące do dwóch rodzin INK4 i CIP/KIP, których rolą jest zahamowanie aktywności kompleksu w odpowiednim czasie. Dotychczas zidentyfikowano u ludzi ponad dwadzieścia cyklin oraz zależnych od nich kinaz CDK.

Nieprawidłowości w regulacji cyklu komórkowego mogą skutkować m. in. niekontrolowaną proliferacją komórek z uszkodzonym DNA, prowadzącą nieuchronnie do rozwoju nowotworu. W ostatnich latach w wielu nowotworach wykazano zaburzenie ekspresji cyklin i zależnych od nich kinaz CDK, co potwierdza ich ogromną rolę w procesie transformacji nowotworowej. Wdrożenie do terapii wielu nowotworów substancji hamujących aktywność kinaz CDK stało się ważnym celem terapeutycznym. Efektem tych badań jest zatwierdzenie przez FDA i wprowadzenie do powszechnego stosowania nowych leków - inhibitorów kinaz 4 i 6 zależnych od cyklin (CDK4/6) w terapii niektórych nowotworów.

M. Pod

1

Lek. Marcin Szymański przeprowadził badania dotyczące określenia roli wybranych dwóch cyklin - cykliny K oraz D1 w raku endometrium. W warunkach prawidłowych cyklina K odgrywa podwójną rolę, tworzy kompleksy z kinazą CDK12 oraz CDK13, biorące udział w regulacji cyklu komórkowego, a także uczestniczy w procesie transkrypcji niektórych genów, w tym m. in. genów naprawy DNA. W ostatnich latach wielu badaczy koncentruje się nad określeniem ewentualnej roli kompleksów cykliny K z zależnymi od niej kinazami w transformacji nowotworowej m. in. w raku prostaty czy jelita grubego. Z kolei zdecydowanie lepiej przebadana cyklina D1 tworzy kompleksy głównie z kinazami CDK4 i CDK6. Kinazy te stanowią podmiot intensywnych badań klinicznych, zwłaszcza w kontekście poszukiwania nowych, spersonalizowanych terapii przeciwnowotworowych, wykorzystujących możliwość wprowadzenia leków hamujących ich aktywność. Obecnie, w niektórych typach raka piersi, zostały dopuszczone do leczenia trzy inhibitory CDK4/6, a ich zastosowanie stanowi ogromny przełom w leczeniu tego nowotworu.

W świetle powyższych informacji należy podkreślić, że problematyka badawcza, którą zajął się Doktorant w swojej rozprawie doktorskiej jest bardzo nowatorska i istotna w aspekcie znaczenia klinicznego. Głównym celem pracy lek. Marcina Szymańskiego było określenie wartości diagnostycznej oraz prognostycznej obu wybranych cyklin, tj. cykliny K oraz D1 w raku endometrium. Do realizacji celu podstawowego Doktorant wyznaczył sobie trzy cele szczegółowe.

Podstawą rozprawy doktorskiej są dwie spójne tematycznie publikacje dotyczące ww. badań, w których Doktorant jest pierwszym Autorem. Obie są pracami oryginalnymi, opartymi na eksperymentach przeprowadzonych przez Kandydata na materiale tkankowym raka endometrium, pochodzącym od 128 pacjentek. Dodatkowo, do realizacji założonego celu zostały przeprowadzone badania *in silico*, wykorzystujące dane głównie z bazy The Cancer Genome Atlas (TCGA). Analiza otrzymanych wyników badań własnych z danymi z baz bioinformatycznych umożliwiła nie tylko identyfikację zależności badanych cyklin z innymi czynnikami lecz również ich wzajemne powiązania funkcjonalne. Publikacje ukazały się w renomowanych czasopismach z dyscypliny nauk medycznych, a ich wartość bibliometryczna wynosi łącznie 280 punktów MNiSW oraz IF=9.4.

W pierwszej pracy cyklu pt. „ Assessment of Cyclin D1 Expression: Prognostic Value and Functional Insights in Endometrial Cancer: In Silico Study”, która ukazała się w 2025 r. w czasopiśmie *International Journal of Molecular Sciences* (IF=4.9 pkt MNiSW: 140) lek. Marcin Szymański zaobserwował wzrost ekspresji cykliny D1 na poziomie białka w komórkach raka endometrium, niezależnie od analizowanych cech kliniczno-patologicznych. Jego badania wykazały również

M. Pod

2

tendencję zależności między wyższą ekspresją badanego białka z krótszym przeżyciem całkowitym pacjentek. W przeprowadzonej analizie bioinformatycznej otrzymanych wyników Doktorant stwierdził istotnie wyższą ekspresję genu cykliny D1 (*CCND1*) w rakach endometrium, co sugeruje jego udział w procesie transformacji nowotworowej komórek endometrium. Ponadto, badania *in silico* pozwoliły na analizę profilu genów jednocześnie ekspresjonowanych z *CCND1* oraz szlaków biologicznych, w których uczestniczą.

Druga publikacja z cyklu pt. "Prognostic Evaluation and Functional Characterization of Cyclin K Expression in Endometrial Cancer: Immunohistochemical and In Silico Analysis" ukazała się w czasopiśmie *Cancers* w 2025 r. (IF=4.5, pkt. MNiSW: 140). Podobnie jak w poprzedniej pracy, Doktorant wykazał wzrost ekspresji białka cykliny K w komórkach raka endometrium, jednak, w przeciwieństwie do cykliny D1, w przypadku cykliny K wyniki osiągnęły istotność statystyczną. Co więcej, wysoka ekspresja badanego białka pozytywnie korelowała z niektórymi czynnikami kliniczno-patologicznymi, m. in. ze stadiem zaawansowania guza, jego stopniem złośliwości oraz krótszym przeżyciem całkowitym pacjentek, co mogłoby sugerować jej istotne znaczenie w progresji raka endometrium. Interesujących wyników dostarczyła analiza *in silico*, która nie tylko potwierdziła istotnie wyższy poziom ekspresji genu cykliny K (*CCNK*), zwłaszcza w bardziej agresywnych postaciach raka endometrium lecz również wykazała pozytywną korelację tego genu m.in. z genami biorącym udział w regulacji transkrypcji oraz naprawy DNA. Rezultaty te wskazują na ważną rolę cykliny K w progresji tej choroby i wskazują na możliwość jej wykorzystania w diagnostyce oraz terapii raka endometrium.

Na podstawie przeprowadzonych badań i uzyskanych wyników sformułowano siedem wniosków, które odpowiadają na postawione wcześniej cele. Doktorant nie uniknął częstego błędu młodych badaczy i dwa wnioski (nr 2 oraz nr 3) są raczej powtórzeniem osiągniętych wyników.

Podsumowując, rozprawa doktorska pana lek. Marcina Szymańskiego jest oparta na rzetelnych wynikach, uzyskanych przy zastosowaniu zarówno standardowego, jak i nowoczesnego warsztatu badawczego. Zastosowanie w dziedzinie nauk medycznych metod bioinformatycznych, w tym badania *in silico* stało się prawdziwym przełomem. Nie tylko umożliwiają analizę wyników własnych badań w oparciu o światowe bazy danych lecz również przyczyniają się do wyznaczenia dalszych trendów w nauce. We wszystkich pracach Doktorant jest pierwszym Autorem, co świadczy o Jego dominującej roli w ich powstaniu. Dodatkowo, potwierdzają to załączone Oświadczenia

M. Poł

współautorów. Wnioski są sformułowane poprawnie i krytycznie interpretują otrzymane wyniki badań.

Reasumując stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska Pana lek. Marcina Szymańskiego w rzetelny sposób dokumentuje przeprowadzone przez Niego badania oraz spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668) i wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o nadanie Panu lek. Marcinowi Szymańskiemu stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Biorąc pod uwagę niezwykłą wartość przedstawionych w pracy doktorskiej wyników oraz ich implikacje kliniczne składam wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej pana lek. Marcina Szymańskiego.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
ZAKŁAD BADAŃ ULTRASTRUKTURALNYCH
kierownik
M. Podhorska-Okolow
prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okolow

Wrocław, 07.10.2025 r.

Prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okolow