



Akceptuję
H. H.

Wrocław, 19. 12. 2025 r.

Recenzja

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne przygotowanej przez panią mgr Laure Szafron p.t.

„Charakterystyka wariantów genetycznych wybranych genów supresorowych i onkogenów oraz metylomu guzów granicznych jajnika oraz wysoko i nisko zróżnicowanych raków jajnika”.

Promotorem w tym postępowaniu jest pani prof. dr hab. Jolanta Kupryjańczyk.

Recenzja została opracowana na podstawie decyzji Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM z dn. 15.10.2025 oraz dokonana zgodnie z wymogami określonymi w art. 187 ust. 1 i 2 Ustawy dnia 20. 07. 2018. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce Dz.U.2018 poz.1668 z póź., zm).

- 1. Ocena wraz z uzasadnieniem, czy rozprawa doktorska prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora w określonej dyscyplinie:*

Na podstawie analizy publikacji, przedstawionych do oceny oraz rozprawy doktorskiej jednoznacznie stwierdzam, że pani mgr Laura Szafron wykazuje się szeroką wiedzą, umiejętnością analizy literatury oraz krytycznej analizy uzyskanych wyników.

Uzasadnienie:

Doktorantka we wstępie przedstawiła zwięzłe, ale precyzyjnie główne zagadnienia związane z rakami jajnika, na których skupiła się w pracy badawczej. Omówiła dwie najczęściej występujące postaci raka jajnika tj. nisko zróżnicowany rak jajnika (hgOvCa, ang. high-grade, występujący u około 90% pacjentek) i rzadszy, wysoko zróżnicowany rak jajnika (lgOvCa, ang. low-grade), ze szczególnym uwzględnieniem zmian genetycznych charakterystycznych dla danego typu OvCa oraz przedstawiła dane o wrażliwości tych guzów na chemioterapię. Zwróciła uwagę na fakt, że hgOvCa charakteryzuje się skrajnie wysoką niestabilnością genomu, co jest powiązane z faktem występowania w tym guzie mutacji inaktywujących takie geny supresorowe, jak *TP53*, *BRCA1* i *BRCA2*. Tym samym guzy te są odporne na chemioterapię. Omówiła również pokrótce najczęstsze zmiany genetyczne w



relatywnie wrażliwym na chemioterapię IgOvCa, podkreślając, że mutacje w genach supresorowych o wysokiej penetracji jak *TP53* i *BRCA1/2* występują rzadko w tym typie raka jajnika. Podkreśliła też fakt, że IgOvCa (szczególnie typu surowiczego) charakteryzują się wzorem zmian molekularnych podobnym, jak guzy jajnika o granicznej złośliwości (BOTS, ang. borderline ovarian tumors), które są również rzadką jednostką chorobową i mają lepsze rokowanie. Istotnym problemem klinicznym jest fakt, że brak jest markerów molekularnych pozwalających na wczesne wykrycie BOTS, tym bardziej, że obraz UGG nie jest wystarczająco jednoznaczny, by na podstawie tego badania odróżnić raka jajnika od BOTS. Na podstawie analizy literatury Doktorantka stwierdziła, że brak jest szczegółowej analizy molekularnej która pozwoliłaby na zdefiniowanie molekularnego tła BOTS i IgOvCa i postanowiła przeprowadzić badania w tym kierunku. Szerokie rozważania nad tymi zagadnieniami, oparte na aktualnej i adekwatnie wybranej literaturze zostały również przedstawione w artykułach (a w szczególności w artykule przeglądowym), które stanowią podstawę rozprawy doktorskiej pani mgr Szafron.

Podsumowując, z analizy przedstawionych do oceny artykułów oraz rozprawy doktorskiej jednoznacznie wynika, że pani mgr Szafron jest wątplenia wysokiej klasy ekspertką w zakresie molekularnych zmian w rakach jajnika.

2. *ocena wraz z uzasadnieniem, czy rozprawa doktorska wykazuje umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej przez osobę ubiegającą się o nadanie stopnia doktora;*

Pani mgr. Laura Szafron wykazała się w pełni umiejętnością samodzielnego prowadzenia badań naukowych, a także (co należy podkreślić) umiejętnością zdobywania funduszy na realizację zaplanowanych badań.

Uzasadnienie:

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe zatytułowane „Charakterystyka wariantów genetycznych wybranych genów supresorowych i onkogenów oraz metylomu guzów granicznych jajnika oraz wysoko i nisko zróżnicowanych raków jajnika” stanowi cykl 3 publikacji (2 oryginalnych i jednej przeglądowej) poświęconych temu zagadnieniu. Artykuły zostały opublikowane w latach 2024 – 2025 w czasopismach o szerokim, międzynarodowym zasięgu. Doktorantka jest pierwszą autorką w wszystkich tych pracach, a współautorzy podpisali oświadczenia o dominującym wkładzie Doktorantki w opracowanie koncepcji badań, realizację



Politechnika Wrocławska

Wydział Medyczny

projektu badawczego oraz przygotowanie publikacji do druku. Badania były finansowane z 2 projektów naukowych NCN i jednego projektu wewnętrznego w których realizacji brała udział Doktorantka oraz jednego wewnętrznego minigrantu, którym kierowała.

W skład cyklu weszły następujące publikacje:

1. Szafron LA.; Sobiczewski P.; Dansonka-Mieszkowska A.; Kupryjanczyk J.; Szafron LM. „An Analysis of Genetic Polymorphisms in 76 Genes Related to the Development of Ovarian Tumors of Different Aggressiveness”. International Journal of Molecular Sciences (2024), doi.org/10.3390/ijms252010876

• 2. Szafron LA.; Iwanicka-Nowicka, R; Sobiczewski P.; Kobłowska M.; Dansonka-Mieszkowska A.; Kupryjanczyk J.; Szafron LM „The diversity of methylation patterns in serous borderline ovarian tumors and serous ovarian carcinomas”. Cancers (2024), doi.org/10.3390/cancers16203524

• 3. Szafron, LA.; Kupryjanczyk, J.; Szafron, LM “Special Issue “Biomarkers and Early Detection Strategies of Ovarian Tumors” (editorial). International Journal of Molecular Sciences (2025), <https://doi.org/10.3390/ijms26189071>

Podsumowując, za pełną samodzielnością pani mgr Szafron w prowadzeniu badań naukowych przemawia przede wszystkim fakt, że we wszystkich publikacjach wchodzących w skład dysertacji jest pierwszą autorką, współautorzy potwierdzili jej dominujący udział w opracowanie koncepcji badań, ich przeprowadzenie oraz przygotowanie manuskryptów do druku, a ponadto fakt, że badania były finansowane z projektów, w których realizacji brała udział pani Szafron oraz jednego minigrantu wewnętrznego, którym kierowała.

3) ocena wraz z uzasadnieniem, czy rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, oryginalne rozwiązanie w zakresie zastosowania wyników własnych badań naukowych w sferze gospodarczej lub społecznej albo oryginalne dokonanie artystyczne.

Rozprawa doktorska pani mgr Laury Szafron jest poświęcona badaniom nad aktualnymi i ważnymi zarówno z punktu widzenia badawczego, jak i klinicznego zagadnieniami molekularnych podstaw guzów granicznych jajnika oraz wysoko i nisko zróżnicowanych raków jajnika, a także próbom zidentyfikowania markerów

unite!



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Politechnika Wrocławska
Wydział Medyczny
Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław

Sekretariat:
pl. Grunwaldzki 11
50-377 Wrocław
t: 71 340 77 71
e: dziekan.wmed@pwr.edu.pl

Dziekanat:
pl. Grunwaldzki 11
50-377 Wrocław
t: 71 340 77 10
e: dziekanat.wmed@pwr.edu.pl

www.wmed.pwr.edu.pl

REGON: 000001614

NIP: 896-000-58-51

Nr konta:

37 1090 2402 0000 0006 1000 0434



molekularnych dla wczesnego rozpoznania i właściwego różnicowania klinicznego BOTS.

W tym kontekście Doktorantka przeprowadziła badania nad występowaniem patogennych wariantów w wybranych genach supresorowych i onkogenach oraz badania nad wzorem metylacji w komórkach badanych guzów. Uzyskane wyniki stanowią Jej oryginalny wkład w rozwiązanie niezwykle aktualnego problemu naukowo-klinicznego.

Cele pracy badawczej Doktoranta sformułowała następująco:

„Głównym celem pracy była charakterystyka porównawcza guzów jajnika: nisko zróżnicowanych (hgOvCa), wysoko zróżnicowanych (lgOvCa) oraz granicznych (BOTS) pod kątem parametrów molekularnych i poszukiwanie cech związanych z transformacją guzów granicznych w nowotwory złośliwe.

Celem szczegółowym omawianego projektu była identyfikacja wariantów polimorficznych oraz zmian wzoru metylacji w analizowanych genach jako potencjalnych biomarkerów, umożliwiających opracowanie nowych metod diagnostyki, monitorowania i leczenia nowotworów jajnika”.

Wyniki badań zostały przedstawione w trzech, przedstawionych do oceny publikacjach.

W pierwszej publikacji z cyklu pt. „An Analysis of Genetic Polymorphisms in 76 Genes Related to the Development of Ovarian Tumors of Different Aggressiveness” Doktorantka i wsp. przedstawili wyniki analizy sekwencji 76 genów supresorowych i onkogenów w komórkach BOTs z mutacją i bez mutacji BRAF V600E oraz komórkach lgOvCa i hgOvCa. Sekwencjonowanie przeprowadzono przy użyciu dwóch paneli klinicznych. Zidentyfikowane warianty zostały zweryfikowane za pomocą sekwencjonowania Sangera oraz oceniono ich wpływ na ekspresję kodowanych białek (analiza Western blot). W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono, że mutacje w genach RAS odgrywają istotną rolę w rozwoju BOTs bez wariantu BRAF V600E (KRAS) oraz lgOvCa (KRAS i NRAS) ale nie w hgOvCa. Kolejno, przeanalizowano uzyskane wyniki w celu identyfikacji potencjalnych biomarkerów (wieloczynnikowe analizy regresji) i zidentyfikowano potencjalne biomarkery w BOTs (PARP1) oraz w hgOvCa (FANCI, BRCA2, TSC2, FANCF). Dla niektórych spośród analizowanych genów jak np. FANCI, FANCD2, FANCI, FANCF i TSC2, kluczowy okazał się odpowiednio status mutacyjny genów BRCA1/2 i TP53.



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Politechnika Wrocławska
Wydział Medyczny
Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław

Sekretariat:
pl. Grunwaldzki 11
50-377 Wrocław
T: 71 340 77 71
e: dziekan.wmed@pwr.edu.pl

Dziekanat:
pl. Grunwaldzki 11
50-377 Wrocław
T: 71 340 77 10
e: dziekanat.wmed@pwr.edu.pl

www.wmed.pwr.edu.pl

REGON: 000001614

NIP: 896-000-58-51

Nr konta:

37 1090 2402 0000 0006 1000 0434



Tym samym wyniki badań pozwoliły na zidentyfikowanie podobieństw i różnic w występowaniu polimorfizmów między guzami jajnika o zróżnicowanej agresywności, a ponadto, wykazano, że omawiane biomarkery mają potencjalne zastosowanie jako predyktory rokowania i/lub odpowiedzi na leczenie.

W drugiej publikacji z cyklu pt. „The diversity of methylation patterns in serous borderline ovarian tumors and serous ovarian carcinomas” Doktorantka i wsp. przedstawili wyniki badań nad wzorami metylacji w komórkach guzów borderline i surowiczych raków jajnika. W zwięzłym, ale wysoce informatywnym wstępie, Autorzy podkreślili, że w niektórych guzach zmiana wzoru metylacji wyprzedza zmiany sekwencji DNA a ekspresja niektórych genów jest częściej modyfikowana przez zmiany wzoru metylacji niż przez mutacje. Badania metylacji przeprowadzono w DNA wyizolowanym z komórek 128 surowiczych guzów jajnika: granicznych guzów jajnika (BOTs) z i bez mutacji BRAF V600E; rakach jajnika (OvCa) niskiego (lg) i wysokiego stopnia złośliwości (hg). Badania przeprowadzono metodą mikromikromacierzy (Infinium MethylationEPIC).

W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono różnice we wzorach metylacji w badanych grupach nowotworów. Największą liczbę różnicowo metylowanych (DM) miejsc CpG i regionów (DMRs) stwierdzono pomiędzy lgOvCa a hgOvCa. Guzy BOT.V600E charakteryzowały się najmniejszą liczbą DM miejsc CpG i DMRs w porównaniu do wszystkich innych badanych guzów (genom guzów BOT.V600E charakteryzował się wysoką hipometylacją).

Dziesięć najbardziej znaczących DMRs, różnicujących BOT od lgOvCa, obejmowało region MHC (głównego kompleksu zgodności tkankowej) na chromosomie 6. Zidentyfikowano setki DMRs, które mogłyby służyć jako potencjalne biomarkery predykcyjne w BOTS i hgOvCa.

DMRs z optymalnymi parametrami dyskryminacyjnymi dla BOTS zidentyfikowano w genach *BAIAP3*, *IL34*, *WNT10A*, *NEU1*, *SLC44A4*, a dla hgOvCa w genach *HMOX1*, *TCN2*, *PES1*, *RP1-56J10.8*, *ABR*, *NCAM1*, *RP11-629G13.1*, *AC006372.4* i *NPTXR*.

We wnioskach z przeprowadzonych badań Autorzy stwierdzili, że globalna hipometylacja w skali całego genomu jest pozytywnie skorelowana ze wzrostem agresywności guzów jajnika. Wysłunięto hipotezę, że układ odpornościowy może odgrywać kluczową rolę w przejściu z BOTS do lgOvCa. Biorąc pod uwagę najmniejszą liczbę DM miejsc CpG i DMRs w guzach BOT.V600E w porównaniu do wszystkich innych grup, guzy te w klasyfikacji opartej na ocenie metylomu, mogłyby zostać umieszczone pomiędzy BOT a OvCa.



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Politechnika Wrocławska
Wydział Medyczny
Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław

Sekretariat:
pl. Grunwaldzki 11
50-377 Wrocław
T: 71 340 77 71
e: dziekan.wmed@pwr.edu.pl

Dziekanat:
pl. Grunwaldzki 11
50-377 Wrocław
T: 71 340 77 10
e: dziekanat.wmed@pwr.edu.pl

www.wmed.pwr.edu.pl

REGON: 000001614
NIP: 896-000-58-51
Nr konta:
37 1090 2402 0000 0006 1000 0434



Politechnika Wrocławska

Wydział Medyczny

Ostatnia publikacja z cyklu jest artykułem przeglądowym i została opublikowana jako artykuł redakcyjny w wydaniu specjalnym International Journal of Medical Sciences pt "Biomarkers and Early Detection Strategies of Ovarian Tumors", L. A. Szafron, Kupryjanczyk J. i Szafron I.M. W tym opracowaniu Autorzy omówili szczegółowo dotychczasową wiedzę o rakach jajnika, podkreślając fakt, że jest to nowotwór prowadzący do najwyższej śmiertelności wśród nowotworów ginekologicznych i że złe rokowanie w znacznym stopniu wiąże się z faktem, że nie ma dużego postępu w wykrywaniu choroby we wczesnym, lepiej uleczalnym stadium. Omówili molekularne podstawy guzów o wysokim (hgOvCa) oraz o niskim stopniu złośliwości (lgOvCa), podkreślając fakt, że wprawdzie badania nad biomarkerami w rakach jajnika (zwłaszcza hgOvCa) są szeroko prowadzone, to takie zagadnienia w guzach BOT nie są często przedmiotem badań. W podsumowaniu stwierdzili, że jak wskazuje szeroka analiza literatury, pozostaje konieczność przeprowadzenia szerokich badań nad identyfikacją wiarygodnych biomarkerów prognostycznych i predykcyjnych dla pacjentek z rakiem jajnika.

Podsumowując, omawiany cykl publikacji stanowi zwarte intelektualnie dzieło, dotyczy niezwykle istotnych zagadnień zarówno badawczego, jaki i klinicznego punktu widzenia i tym samym stanowi istotny wkład do istniejącej wiedzy o molekularnych aspektach raków jajnika.

Podsumowując, stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Laury Szafron spełnia wymogi, stawiane tego typu rozprawom i zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie pani magister Laury Szafron do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wnioskuję wyróżnienie nagrodą dysertacji doktorskiej pani mgr Laury Szafron.

Uzasadnienie:

Zakres i cele pracy badawczej Doktorantki dotyczą niezwykle istotnego i nowego tematu. Zakres i sposób przeprowadzonych badań, waga zarówno badawcza, jaki potencjalnie kliniczna uzyskanych wyników oraz znaczenie opublikowanych artykułów znacznie przewyższają wymogi, jakie są stawiane rozprawom doktorskim.

Prof. dr hab. Maria M. Gładysz
Instytut Ginekologii i Gynekologii
Wrocław, Śniadeckiego 33
Tel. 60 09 63 19
000466

unite!

University Network for Innovation,
Technology and Engineering



HP EXCELLENCE IN RESEARCH

Politechnika Wrocławska
Wydział Medyczny
Wyłuzcze Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław

Sekretariat:
pl. Grunwaldzki 11
50-377 Wrocław
T: 71 340 77 71
e: dziekanat.wmed@pwr.edu.pl

Dziekanat:
pl. Grunwaldzki 11
50-377 Wrocław
T: 71 340 77 10
e: dziekanat.wmed@pwr.edu.pl

www.wmed.pwr.edu.pl

REGON: 00001614

NIP: 896-000-58-51

Nr konta:

37 1090 2402 0000 0006 1000 0414