

Uchwała Nr 12/2022

Senatu Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie z dnia 30 marca 2022 r. w sprawie uzasadnienia wniosku o przyznanie nagrody Prezesa Rady Ministrów za wyróżniającą się rozprawę doktorską

Na podstawie § 35 pkt 24 Statutu Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, stanowiącego załącznik do Uchwały Nr 37/2019 Senatu Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie z dnia 29 maja 2019 r. w sprawie uchwalenia Statutu Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie oraz § 7 ust. 4 pkt 1 lit. a w związku z §2 ust. 2 i §3 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 21 maja 2019r. w sprawie kryteriów i trybu przyznawania nagród Prezesa Rady Ministrów oraz wzoru wniosku o ich przyznanie (Dz. U. poz. 976), Senat Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie uchwała, co następuje:

§1.

Przyjmuje się uzasadnienie do wniosku Rektora Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o przyznanie nagrody Prezesa Rady Ministrów za wyróżniającą się rozprawę doktorską dla **Pani dr n. med. Emilii Rogoży-Janiszewskiej**, stanowiące załącznik do niniejszej uchwały.

§2.

Uchwała wchodzi w życie z dniem podjęcia.

w zastępstwie Przewodniczącego Senatu

*prof. dr hab. Jerzy Samochowiec
Prorektor PUM ds. Nauki*

Uzasadnienie
wniosku o przyznanie nagrody Prezesa Rady Ministrów
za wyróżniającą się rozprawę doktorską
dla Pani dr n. med. Emilii Rogoży-Janiszewskiej

Pani dr n. med. Emilia Rogoża-Janiszewska przygotowała rozprawę doktorską zatytułowaną „Częstość mutacji germinalnych w genach predysponujących do raka piersi wśród pacjentek z rakiem piersi rozpoznany w młodym wieku”. Rozprawa doktorska została przygotowana w trybie kształcenia doktorantów w ramach studium doktoranckiego na Wydziale Medycyny i Stomatologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Obrona rozprawy doktorskiej odbyła się 6 lipca 2021 r. Stopień doktora został nadany dnia 28 września 2021 r.

Przedstawiona rozprawa to cykl publikacji monotematycznych, których motywem przewodnim jest określenie dziedzicznych uwarunkowań występowania nowotworów piersi w młodym wieku. Jest to pierwsza tak kompleksowa praca, przeprowadzona na dużej grupie ponad 4300 kobiet z rakiem piersi rozpoznany w młodym wieku oraz 6700 zdrowych kobiet, rekrutowanych w Onkologicznej Poradni Genetycznej w Szczecinie oraz innych ośrodkach w Polsce. Wyniki z rozprawy doktorskiej opublikowane zostały w dwóch czasopismach międzynarodowych:

1. Rogoża-Janiszewska E, Malińska K, Cybulski C, Jakubowska A, Gronwald J, Huzarski T, Lener M, Górski B, Kluźniak W, Rudnicka H, Akbari MR, Kashyap A, Narod SA, Lubiński J, Dębniak T, On Behalf Of The Polish Hereditary Breast Cancer Consortium. Prevalence of recurrent mutations predisposing to breast cancer in early-onset breast cancer patients from Poland. *Cancers (Basel)*. 2020 Aug 17;12(8):2321-IF 6,6; Punktacja MEiN: 70.
2. Rogoża-Janiszewska E, Malińska K, Górski B, Scott RJ, Cybulski C, Kluźniak W, Lener M, Jakubowska A, Gronwald J, Huzarski T, Lubiński J, Dębniak T. Prevalence of germline TP53 variants among early-onset breast cancer patients from Polish population. *Breast Cancer*. 2021 Jan;28(1):226-235. – IF 4,2; Punktacja MEiN: 140.

Nowotwory piersi są istotnym problemem medycznym i społecznym zarówno w Polsce, jak i na świecie. Nowotwór piersi pozostaje najczęstszym nowotworem u kobiet, a pojawianie się go w młodszym wieku zwiększa niebezpieczeństwo niepowodzenia terapii. Nowotwory pojawiające się w młodszym wieku w większym stopniu występują na tle genetycznych predyspozycji, niż te występujące u starszych osób. Klinicznie silna genetyczna predyspozycja do raka piersi jest w Polsce najczęściej powiązana z mutacjami w genach BRCA1 i BRCA2. Mutacje w genach BRCA u kobiet z wczesnym występowaniem raka piersi (poniżej 40. roku życia) występują u 10% do 20% pacjentek. W pozostałych przypadkach podłoże molekularne jest związane z mutacjami w genach takich jak TP53, CHEK2, PALB2, NBN, RECQL oraz innych genach. Jednak w dużej części przypadków raka piersi genetyczne uwarunkowanie pozostaje niewyjaśnione. Poszukiwanie czynników

odpowiedzialnych za występowanie raka piersi zwłaszcza w młodym wieku jest ze wszech miar uzasadnione z punktu widzenia naukowego, jak i medycznego.

W etnicznie jednorodnych populacjach jak Polska cenne jest zidentyfikowanie częstych mutacji założycielskich w genach predysponujących do rozwoju nowotworów, które mogą być niezwykle pomocne w badaniach genetycznych. W ostatnich latach w populacji polskiej stwierdzono występowanie dwudziestu powtarzalnych mutacji w sześciu genach predysponujących do rozwoju raka piersi: BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, NBN i RECQL. Mutacje te występują u 41% Polek z silną rodzinną agregacją tego nowotworu, z czego mutacje w genach BRCA1 i BRCA2 stwierdzono w 35% przypadków, zaś uszkodzenie pozostałych genów u 6,5% pacjentek. Łącznie dwadzieścia mutacji powtarzalnych w sześciu wyżej wymienionych genach stanowi około 80% wszystkich wykrytych mutacji. Jak dotąd w populacji polskiej nie określono częstości tych mutacji w grupie pacjentek z rakiem piersi rozpoznanym w młodym wieku.

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem rozpoznawanym wśród nosicielek mutacji germinalnych w genie TP53. Osoby z heterozygotyczną mutacją germinalną w genie TP53 mają 73 - 100% ryzyko zachorowania na nowotwór przed 70 r.ż., przy ryzyku bliskim 100% u kobiet. Nowotwory, u których wykryto mutacje w genie TP53 są bardziej agresywne, wykazują się zwiększoną chemoopornością oraz niską efektywnością radioterapii. Dobór odpowiedniej terapii w przypadku nosicieli mutacji w genie TP53 jest niezwykle istotny, ponieważ nieprawidłowe postępowanie i leczenie tych pacjentów związane jest z ryzykiem pojawienia się drugiego guza pierwotnego. Patogenne warianty germinalne w tym genie występują u około 5-8% wszystkich przypadków raków piersi rozpoznanych poniżej 30 roku życia oraz u około 2-6% przypadków z rakiem piersi zdiagnozowanym poniżej 35 roku życia, jednakże tego typu analizy nie zostały przeprowadzone w populacji polskiej.

Celami przedstawianej pracy doktorskiej były: 1) ocena częstości i spektrum występowania mutacji germinalnych w genie TP53 w populacji polskiej u pacjentek z rakiem piersi rozpoznanym poniżej 31 roku życia i dodatnim nowotworowym wywiadem rodzinnym; 2) określenie częstości występowania dwudziestu powtarzalnych mutacji germinalnych w sześciu genach predysponujących do występowania raka piersi (BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, NBN, RECQL) u polskich pacjentek z rakiem piersi rozpoznanym w młodym wieku.

Zidentyfikowane w badaniu mutacje typu missense w genie TP53 (c.818G>A, c.733G>A, c.659A>G, c.844C>T) obserwowano w innych populacjach jako powodujące raka piersi, jednak w badanej grupie wystąpiły w pojedynczych rodzinach. Co świadczy o tym, że wykryte warianty patogenne są rzadkie i nie wykazują charakteru założycielskiego w populacji polskiej. Ponadto trzy z czterech nosicielek patogennego wariantu w genie TP53 zachorowały na raka piersi HER2 dodatniego. Dokonując analizy histopatologicznej na grupie 100 kobiet z rakiem piersi rozpoznanym w młodym wieku, 21 pacjentek również posiadało nadekspresję receptora HER2 w raku piersi. W związku z tym szacujemy, że mutacje w genie TP53 można wykryć w 14% raków piersi HER2 (+) zdiagnozowanych poniżej 31 r.ż. z dodatnim nowotworowym wywiadem rodzinnym wskazującym na zespół LFS/LFL, a nadekspresja tego receptora w nowotworach piersi może być użytecznym markerem identyfikującym nosicieli mutacji w genie TP53. Częstość mutacji germinalnych w genie TP53 wśród kobiet z rakiem piersi rozpoznanym w młodym wieku (<31 r.ż.) oraz dodatnim

nowotworowym wywiadem rodzinnym (LFS/LFL) w populacji polskiej wynosi 4% i nie różni się od częstości występowania tych zmian w innych populacjach.

Na podstawie otrzymanych wyników wnioskujemy, że u wszystkich pacjentek, u których występuje BRCA-ujemny rak piersi zdiagnozowany w młodym wieku (<31 r.ż.), zwłaszcza z rodzinną agregacją nowotworów ze spektrum zespołu LFS/LFL, należy wykonać badania genetyczne w kierunku mutacji w genie TP53.

Kolejne badania pozwoliły wykazać, że 20 mutacji powtarzalnych mutacji germinalnych w genach BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, NBN, RECQL możemy zidentyfikować u 17% pacjentek z rakiem piersi zdiagnozowanym <41 r.ż. oraz u 22% kobiet z rakiem piersi rozpoznany <31 r.ż. Jest to niezmiernie istotna informacja dla zasad prowadzenia diagnostyki raka piersi, ponieważ w szybkim teście genetycznym można zdiagnozować istotny odsetek pacjentek. Wśród kobiet z rakiem piersi rozpoznany w młodym wieku (<41 r.ż.) mutacje powtarzalne wykryto w 19% przypadków z rodzinną agregacją tego nowotworu oraz w 6% przypadków z negatywnym nowotworowym wywiadem rodzinnym. W związku z tym badane mutacje powtarzalne jesteśmy w stanie zidentyfikować trzy razy częściej w przypadkach dziedzicznego raka piersi, niż w przypadkach sporadycznych. Dlatego też silnie obciążony nowotworowy wywiad rodzinny jest nieco istotniejszym wskaźnikiem dziedziczności niż wczesny wiek diagnozy raka. Dotychczas wskazaniem do wykonania takich analiz molekularnych była przede wszystkim agregacja raka piersi w rodzinie. Natomiast otrzymane w niniejszej pracy wyniki sugerują, że test genetyczny obejmujący panel dwudziestu powtarzalnych mutacji w wyżej wymienionych genach powinien być wykonywany u wszystkich kobiet z rakiem piersi rozpoznany w młodym wieku (<41 r.ż.). Nie tylko dziedziczność, ale także młody wiek rozpoznania tego nowotworu jest zaleceniem do wykonywania tego typu testów diagnostycznych.

Niniejsza rozprawa doktorska porusza bieżące problemy zdrowotne oraz dotyczy bardzo ważnego i aktualnego zagadnienia jakim jest charakterystyka podłoża genetycznego raków piersi występujących w młodym wieku. Są to pierwsze tego typu badania przeprowadzone w Polsce w grupie kobiet z rakiem piersi rozpoznany w młodym wieku. Identyfikacja mutacji patogennych w genach predysponujących do raka piersi u młodych kobiet może być korzystna zarówno dla pacjentek, jak i ich rodzin poprzez wdrożenie odpowiednich programów profilaktyczno-diagnostycznych oraz indywidualizację leczenia. Efekty wprowadzenia takiego postępowania będzie można z pewnością obserwować pod postacią obniżenia ryzyka zachorowania na raka piersi oraz wykrywania choroby w jej wczesnym stadium, a także zwiększenia efektywności leczenia. Uzyskane wyniki pozwolą także na optymalizację diagnostyki molekularnej w rakach piersi występujących w młodym wieku, a ponadto wpływają znacząco na rozwój nauki i usystematyzowanie wiedzy na temat nowotworów w naszym kraju.

Podsumowując, rozprawa doktorska Pani dr n. med. Emilii Rogoży-Janiszewskiej spełnia wszystkie kryteria określone w Rozporządzeniu Prezesa Rady Ministrów z dnia 31 grudnia 2021 r. w sprawie kryteriów i trybu przyznawania nagród Prezesa Rady Ministrów oraz wzoru wniosku o ich przyznanie (Dz. U. z 2019 r., poz. 976). Wyniki przedstawione w rozprawie doktorskiej mają charakter nowości naukowej.