

Dr hab. n. med. Beata Kotowicz, prof. NIO

Samodzielna Pracownia Biomarkerów Nowotworowych

i Cytokin Narodowego instytutu Onkologii

im. Marii-Curie Skłodowskiej

Państwowego Instytutu Badawczego

w Warszawie

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

mgr Emilii Dąbrowskiej

pt. „Ocena przydatności diagnostycznej wybranych chemokin (CCL2, CCL5, CXCL12) oraz ich rozpuszczalnych receptorów (CCR2, CCR5, CXCR4) w osoczu pacjentek z rakiem piersi.”

pod kierunkiem Prof. dr hab. Andrzeja Przylipiaka

Rak piersi jest powszechnie występującym nowotworem złośliwym w populacji kobiet. Mimo postępu w diagnostyce i leczeniu wciąż stanowi istotny problem zdrowotny. We wczesnej diagnostyce i obserwacji po leczeniu raka piersi kluczową rolę odgrywają szeroko dostępne badania obrazowe. W ostatnich latach obserwuje się ogromny postęp w leczeniu nowotworów złośliwych, poprzez wprowadzanie do praktyki klinicznej terapii celowanych opartych na znajomości patogenezы molekularnej zmian u wybranego chorego, co pozwala na zablokowanie kluczowych mechanizmów w rozwoju nowotworu. Takie podejście w istotny sposób zwiększa skuteczność leczenia i wydłuża czas całkowitego przeżycia chorych. W raku

Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
- Państwowy Instytut Badawczy

ul. W.K. Roentgena 5
02-781 Warszawa

Dyrekcja
Tel.: +48 22 546 22 14
Fax: +48 22 546 31 90

dyrektor@pib-nio.pl
www.pib-nio.pl

Centrala
Tel.: +48 22 546 20 00
Fax: +48 22 546 33 00

NIP: 5250008057
REGON: 000288366

wpt. 20. 05. 2022 

piersi podobnie jak w nowotworach o innym umiejscowieniu wciąż przyczyną niepowodzeń są przerzuty odległe oraz nawrót choroby po wielu latach od zakończenia leczenia. W związku z tym prowadzone są liczne badania nad biologią, zmiennością komórek i poszukiwaniem nowych czynników predykcyjnych, przydatnych w ocenie skuteczności terapii. W efekcie prowadzonych badań związanych z tym tematem, scharakteryzowane zostały liczne czynniki promujące rozwój nowotworu, w różnych mechanizmach, np. proangiogenne tj. związane z procesem tworzenia sieci naczyń krwionośnych niezbędnych do życia i rozwoju komórek guza. W ostatnich latach wykazano również znaczący wpływ na skuteczność stosowanych terapii tzw. mikrośrodowisko guza. W jego skład, oprócz różnych rodzajów komórek otaczających ognisko nowotworu (keratynocyty, fibroblasty, adipocyty, komórki śródbłonna i komórki układu odpornościowego) wchodzi różnorodność białek, czynników wzrostu, czy też chemokiny i ich receptory. Biorąc pod uwagę złożoność procesów związanych z patogenezą i progresją nowotworów, konieczne jest poszukiwanie nowych biomarkerów predykcyjnych, prognostycznych a także przydatnych we wczesnej diagnostyce choroby. W związku z powyższym, przedstawiona do oceny rozprawa doktorska na temat przydatności diagnostycznej wybranych chemokin (CCL2, CCL5, CXCL12) i ich rozpuszczalnych receptorów (CCR2, CCR5, CXCR4) u chorych na raka piersi, wpisuje się w najnowsze trendy badawcze i może przyczynić się do poszerzenia wiedzy na temat osoczowych biomarkerów związanych z zaawansowaniem i progresją tego nowotworu.

Podstawą rozprawy doktorskiej mgr Emilii Dąbrowskiej jest wybrany, tematycznie spójny cykl 4 publikacji, w których Doktorantka jest pierwszą autorką. Wszystkie zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach medycznych: pierwsza jako praca przeglądowa w czasopiśmie polskim bez impact factor, 3 następne jako prace oryginalne w czasopismach indeksowanych. Publikacje te zostały w całości zaprezentowane w rozprawie doktorskiej, rozdziały 8-11.

Na początek, w oparciu o 47 pozycji piśmiennictwa, w tym 10 z ostatnich pięciu lat, Doktorantka zamieściła **wprowadzenie** do Rozprawy. Krótce omówiła w nim epidemiologię raka piersi, istotne problemy kliniczne, a następnie szczegółowo wybrane chemokiny i ich rozpuszczalne receptory w kontekście wpływu na rozwój nowotworu i proces powstawania przerzutów raka piersi.

W kolejnym rozdziale Doktorantka przedstawiła **cel pracy**, w formie trzech hipotez badawczych.

W dalszej części (rozdział 4) Autorka omówiła **realizację założonych celów badawczych** opisując najistotniejsze wyniki badań zawarte w wybranym cyklu prac oryginalnych:

- „Plasma chemokine CCL2 and its receptor CCR2 concentrations as diagnostic biomarkers for breast cancer patients”, „Possible diagnostic application of CXCL12 and CXCR4 as tumor markers in breast cancer patients.”
- “Possible diagnostic application of CXCL12 and CXCR4 as tumor markers in breast cancer patients.”
- “C-C motif chemokine ligand 5 and C-C chemokine receptor type 5: possible diagnostic application in breast cancer patients.”

W pracy przeglądowej pt. „Rola wybranych chemokin i ich receptorów w chorobach nowotworowych” Autorka przybliżyła rolę wybranych chemokin i ich receptorów w nowotworzeniu, angiogenezie i progresji raka piersi, wskazując na nieliczne w dostępnym piśmiennictwie prace, w których oceniane były stężenia szerokiego panelu chemokin u chorych na raka piersi. Doktorantka wykazała między innymi, istotne zależności pomiędzy stężeniami wybranych cytokin porównując je w grupach chorych z uwzględnieniem zaawansowania procesu vs kobiety zdrowe vs chore ze zmianami łagodnymi w gruczole piersiowym. Na tej podstawie Doktorantka wskazała na możliwość zastosowania oznaczeń tych białek w różnicowaniu zmian rozrostowych w gruczole piersiowym. Ponadto stwierdziła, że stężenia oznaczanych chemokin wzrastały z zaawansowaniem raka piersi, a w przypadku ich receptorów wykazała odwrotną zależność. Jako realizację ostatniego zadania badawczego Doktorantka przedstawiła ocenę przydatności diagnostycznej badanych parametrów pojedynczo, jak i komplementarnie, w porównaniu do standardowego markera CA 15.3, w oparciu o analizę ROC. Spośród badanych parametrów największą mocą diagnostyczną charakteryzowała się chemokina CCL5, wszystkie badane białka natomiast, mogą być przydatne w diagnostyce wczesnych stopni zaawansowania raka piersi, co przekłada się na skuteczność leczenia choroby.

W rozdziale 5, jako podsumowanie wyników wybranych prac oryginalnych, Doktorantka przedstawiła **4 wnioski**. W mojej opinii wniosek 2 tj. stwierdzenie, że CCR2 i CCR5 mogą być negatywnymi markerami w diagnostyce raka piersi wymaga potwierdzenia i dalszych badań na większej grupie chorych, a także ustalenia punktów odcięcia dla tych parametrów. Wnioski 3 i 4 natomiast, dotyczą przydatności diagnostycznej badanych parametrów i mogłyby być połączone, niemniej jednak świadczą o pełnej realizacji założonych celów badawczych.

W rozdziale 6 autorka zamieściła wykaz literatury cytowanej we Wprowadzeniu (Rozdział 2), moim zdaniem powinien się on znaleźć na końcu tej części pracy.

Kolejny rozdział (nr. 7) stanowi **streszczenie** pracy w języku polskim i angielskim. Na stronie 33 Doktorantka słusznie, krótko opisała grupę badaną, podając jej liczebność, jednakże wcześniej w pracy nie zamieściła takich informacji. Uważam, że jest to bardzo istotne i należało opisać w ten sam sposób badaną grupę w tekście.

W rozdziale 8 autorka zamieściła pełne wersje wybranych prac stanowiących Rozprawę doktorską. Praca przeglądowa Doktorantki jest na tyle interesująca, że w mojej opinii mogłaby być wprowadzeniem do Jej rozprawy doktorskiej, w takim układzie pracy natomiast, ma miejsce powtarzanie pewnych informacji (tytułem wstępu).

Całość rozprawy doktorskiej uzupełniają: oświadczenia współautorów, wykaz dorobku naukowego mgr Emilii Dąbrowskiej oraz Curriculum Vitae. Na uznanie zasługuje bardzo wysoki impact faktor (42.716), co świadczy o dużym zaangażowaniu doktorantki w prace badawcze i przemawia za doskonałą znajomością warsztatu naukowego.

Podsumowując, rozprawa doktorska napisana jest starannie, a jej Autorka w pełni zrealizowała założone cele badawcze. Wartość uzyskanych wyników została potwierdzona poprzez ich publikacje w recenzowanych czasopismach. Wkład Doktorantki w powstanie tych prac był znaczący (60%) i polegał na zaangażowaniu w kluczowe zadania projektowe. W mojej opinii, układ pracy i sposób prezentacji powinien być odmienny od rozpraw doktorskich opartych na części eksperymentalnej. W opracowaniu brakowało jasnego stwierdzenia, a wręcz podkreślenia, że omawiane są wyniki badań własnych, opublikowanych w recenzowanych czasopismach medycznych. Moim zadaniem, możliwość zaprezentowania dorobku naukowego w formie rozprawy jest bardzo cenna, ponieważ taki układ pozwala Autorowi kompleksowo spojrzeć na uzyskane rezultaty i wyciągnąć interesujące wnioski.

Drobne błędy i pomyłki redakcyjne w żadnym stopniu nie ujmują wartości pracy, a praca jako całość jak najbardziej jest wartościowa i świadczy o doskonałym przygotowaniu Doktorantki do dalszej pracy naukowej.

Dysertacja pt. „Ocena przydatności diagnostycznej wybranych chemokin (CCL2, CCL5, CXCL12) oraz ich rozpuszczalnych receptorów (CCR2, CCR5, CXCR4) w osoczu pacjentek z rakiem piersi.” spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim określone w *Ustawie z dn. 14 marca 2003 r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie*

sztuki (Dz. U. Nr 65 z 2003r., poz.595 ze zm. Dz. U. z 2005r., nr. 164 poz.1365), jak również w § 6 ust. 3 Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 r. (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789), w związku z tym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, pozytywną recenzję i wnoszę o dopuszczenie mgr Emilii Dąbrowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Kierownik Samodzielnej Pracowni
Biomarkerów Nowotworowych i Cytokin