

Poznań, 5 września 2023 roku

Dr hab. n. med. Ewa Wysocka
Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej
Wydział Medyczny
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Recenzja rozprawy doktorskiej

w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne
przygotowanej przez

lek. Elżbietę Pawluczuk

pt. Znaczenie wybranych chemokin i ich specyficznych receptorów w raku żołądka

Promotor: prof. dr hab. n. med. Barbara Mroczko

Promotor pomocniczy: dr n. med. Agnieszka Kulczyńska-Przybik

Zakład Diagnostyki Chorób Neurozwyrodnieniowych

Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Zgodnie z Uchwałą Komisji doktorskiej Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z dnia 20.06.2023 r., zacytowaną w piśmie Przewodniczącego Komisji doktorskiej Prof. dr hab. Tomasza Bondy, przedstawiono do oceny rozprawę doktorską lek. Elżbiety Pawluczuk, której podstawę stanowią dwie publikacje - w każdej Doktorantka jest pierwszym Autorem:

1. Praca przeglądowa: Pawluczuk E, Łukaszewicz-Zajac M, Mroczko B. *The Role of Chemokines in the Development of Gastric Cancer – Diagnostic and Therapeutic Implications*. International Journal of Molecular Sciences. 2020; 21, 8456; doi: 10.3390/ijms21228456.

IF 5,924 i MNiSW 140.000.

2. Praca oryginalna: Pawluczuk E, Łukaszewicz-Zajac M, Gryko M, Kulczyńska-Przybik A, Mroczko B. *Serum CXCL8 and Its Specific Receptor (CXCR2) in Gastric Cancer*. Cancers 2021, 13, 5186; doi:10.3390/cancers13205186.

IF 6,575 i MNiSW 140.000.

Pozostały dorobek publikacyjny Kandydatki, nie włączony do rozprawy doktorskiej, obejmuje 1 pracę o współczynniku oddziaływania IF=2,276 i punktacji MNiSW=70.000 oraz 21 polskich streszczeń zjazdowych.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska liczy 65 stron i składa się z kilkunastu części: Spis treści, Wykaz publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej wraz z wykazem bibliometrycznym Doktorantki (stan na 26.04.2023), Wykaz skrótów, Wstęp, rozdział: Rak żołądka, Cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Podsumowanie wyników, Wnioski, Publikacje stanowiące rozprawę doktorską (kopie

dwóch artykułów), Streszczenie (w języku polskim i angielskim), Piśmiennictwo, Informacje o charakterze udziału współautorów w publikacjach wraz z szacunkowym określeniem ich procentowego wkładu, Zgoda Komisji Bioetycznej.

Autorka określiła swój udział w przygotowanie publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej. W pracy przeglądowej Jej 55-procentowy udział polegał na opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu piśmiennictwa, napisaniu pracy i przygotowaniu pracy do druku. W publikacji oryginalnej Jej 55-procentowy udział polegał na opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu piśmiennictwa, zabezpieczeniu i przygotowaniu próbek krwi do analizy, udziale w oznaczeniach wybranych parametrów, udziale w interpretacji uzyskanych wyników, opracowaniu i dyskusji nad wynikami, opracowaniu wniosków, napisaniu pracy i przygotowaniu pracy do druku. Każdy Współautor dwóch przedmiotowych prac określił swój udział w przygotowaniu publikacji i wyraził zgodę na wykorzystanie przez lek. Elżbietę Pawluczuk publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Rozprawa doktorska dotyczy znaczenia klinicznego wybranych chemokin i ich specyficznych receptorów u pacjentów z rakiem żołądka, ze szczególnym uwzględnieniem chemokiny CXCL8 (interleukiny 8) i jej receptora CXCR2.

Według Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce z 2022 roku obejmującego dane do 2019 roku, zachorowalność na raka żołądka wynosiła 3,8% u mężczyzn i 2,2% u kobiet, co przyznaje odpowiednio piąte i szóste miejsce w wśród wszystkich nowotworów analizowanych dla płci oraz podobnie: piąte miejsce u mężczyzn (5,7%) i szóste u kobiet (3,7%) w strukturze zgonów z powodu nowotworów złośliwych. Miejsca zajmowane przez nowotwory danych układów/narządów w opracowaniach statystycznych zależą od różnych czynników, m.in. systematycznego wydłużania życia człowieka, narażenia na czynniki ryzyka choroby nowotworowej w ogóle i konkretnej, edukacji pacjenta, dostępności programów profilaktycznych i leczniczych oraz elementów jeszcze nie poznanych. Liczba zachorowań na nowotwory nadal zwiększa się, a dzięki zdobyczom medycyny, choroba często zyskuje status choroby przewlekłej. Medycyna laboratoryjna jest nieodzownym elementem sprawnego procesu diagnostyczno-terapeutycznego choroby nowotworowej, dlatego każdy problem współczesnej onkologii jest jednocześnie wyzwaniem dla diagnostyki laboratoryjnej, a wszelkie inicjatywy naukowe i przeprowadzone badania dokumentujące przydatność diagnostyczną uznanych i potencjalnych markerów nowotworowych są bardzo potrzebne.

We wstępie rozprawy doktorskiej Kandydatka umieściła podsumowanie informacji dotyczących budowy chemicznej i roli biologicznej chemokin i ich receptorów oraz stosowanego nazewnictwa tych związków. Doktorantka naszkicowała aktualny stan wiedzy na temat chemokin i receptorów chemokinowych, z uwzględnieniem ich funkcji i znaczenia w procesie nowotworzenia – zwłaszcza chemokiny CXCL8 i receptora CXCR2. W rozdziale: Rak żołądka Autorka przedstawiła aktualne dane epidemiologiczne oraz czynniki ryzyka wystąpienia choroby, rozważając jej lokalizację i wpływ

czynników genetycznych. Omówiła zagadnienie raka żołądka jako problem kliniczny, z zaznaczeniem: klasyfikacji, oceny stopnia zaawansowania klinicznego, roli diagnostyki obrazowej oraz uznanej i potencjalnej roli markerów nowotworowych w tej chorobie. Ta część stanowi podstawę sformułowanych następnie założeń, w pełni uzasadniających cele rozprawy doktorskiej oraz odpowiednią zapowiedź szczegółowych informacji zawartych w Publikacji 1 – pracy poglądowej pt. *The Role of Chemokines in the Development of Gastric Cancer – Diagnostic and Therapeutic Implications*. Artykuł jest bardzo wartościowym opracowaniem dokumentującym rolę chemokin i ich receptorów w patologii, potencjalną ich użyteczność jako nowych markerów choroby nowotworowej ze szczególnym uwzględnieniem raka żołądka oraz przedstawiającym cenne podsumowanie dotychczasowych wyników oceny stężeń dwunastu chemokin z rodziny CXCL (CXCL: 1, 2, 4, 5, 7-14), pięciu receptorów chemokin (CXCR: 1-4, 7) i trzech chemokin z rodziny CCL (CCL: 2, 5, 10) u pacjentów z rakiem żołądka. Autorzy przedyskutowali znaczenie osi chemokina-receptor w rozwoju choroby nowotworowej i wyzwania diagnostyki laboratoryjnej w przypadku raka żołądka, analizując różnorodne czynniki ryzyka wskazane przez cytowanych badaczy.

Cel rozprawy doktorskiej został jasno przedstawiony w formie pięciu zadań. Doktorantka zapowiedziała: oznaczenie stężeń chemokiny CXCL8 i jej receptora CXCR2 oraz porównanie wyników pomiaru między grupą chorych na raka żołądka i osób zdrowych z grupy kontrolnej (1), określenie zależności stężeń badanych związków od cech kliniczno-patologicznych nowotworu (2), ocenę stężeń CXCL8 i CXCR2 w odniesieniu do klasycznych markerów nowotworowych stosowanych w przypadku raka żołądka i CRP jako markera stanu zapalnego (3) wraz z uwzględnieniem prawdopodobieństwa wystąpienia raka żołądka (4) oraz analizę znaczenia diagnostycznego CXCL8 i CXCR2 (5).

Kandydatka wskazała, że szczegółowe informacje odnoszące się do celu pracy, materiału, metod, wyników i wniosków zostały przedstawione w Publikacji 2 – pracy oryginalnej *Serum CXCL8 and Its Specific Receptor (CXCR2) in Gastric Cancer*. Jednakże, Doktorantka przygotowała cenne podsumowanie, które pozwoliło sprawnie przeanalizować informacje zawarte w artykule.

Badania laboratoryjne przeprowadzono w surowicy 64 chorych na raka żołądka (41 mężczyzn i 23 kobiet) w różnym stopniu zaawansowania nowotworu i u 34 zdrowych ochotników (24 mężczyzn i 10 kobiet) bez aktywnego stanu zapalnego oraz choroby nowotworowej w wywiadzie. Autorzy publikacji zastosowali właściwą metodykę, w tym nowoczesne metody analityczne i zaawansowane testy statystyczne. Opublikowane wyniki zostały przejrzysto opracowane, wnikliwie omówione i przedyskutowane.

Na szczególną uwagę zasługuje stwierdzenie najwyższej, 89-procentowej, czułości diagnostycznej dla łącznego oznaczania stężeń CXCL8 i CA19-9 spośród markerów analizowanych w pracy oraz wykazanie 94-procentowej swoistości diagnostycznej pojedynczego stężenia CXCL8, nieco tylko niższej niż w przypadku łącznego oznaczania CRP i CEA, wynoszącego 100%. Dodatkowo wartość predykcyjna wyniku ujemnego oraz dokładność diagnostyczna stężeń CXCL8, wyższa niż CXCR2, CA19-9 i CEA, wzrastała przy analizie łącznej CXCL8, CA19-9, CRP. Parametry przydatności

diagnostycznej stężenia CXCL8 charakteryzowały się największą mocą diagnostyczną spośród ocenianych białek. Analiza regresji wykazała, że to stężenie CXCL8, CXCR2 i CRP korelowały ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka żołądka, ze wskazaniem na CXCL8 i CRP jako istotne, niezależne, czynniki ryzyka tej choroby. Wyniki stanowią wyczerpującą realizację wszystkich celów rozprawy doktorskiej. Dyskusja jest krytycznym podsumowaniem współczesnych wyzwań przewidzianych dla medycyny laboratoryjnej w onkologii, zwłaszcza w raku żołądka.

Doktorantka dokonała wnikliwego podsumowania wyników, pochodzących z pracy oryginalnej i poprawnie sformułowała cztery wnioski rozprawy doktorskiej. Kandydatka sugeruje udział chemokiny CXCL8 i jej receptora CXCR2, zwłaszcza w powiązaniu z procesem zapalnym, w rozwoju raka żołądka. Autorka wskazuje chemokinę CXCL8 jako potencjalny marker raka żołądka, szczególnie przy zastosowaniu łącznie z markerem CA19-9 oraz niezależny czynnik odzwierciedlający ryzyko wystąpienia raka żołądka. Wnioski zachęcają do dalszych badań nad patogenezą raka żołądka z udziałem chemokin, zwłaszcza CXCL8 i jej specyficznego receptora, oraz wskazują na potencjalne znaczenie chemokiny CXCL8 jako składowej zestawu markerów nowotworowych.

W tym miejscu należy podkreślić konsekwencję Kierownika Jednostki-Promotora, z której praca pochodzi, do gromadzenia wyników badań nad przydatnością kliniczną chemokin i ich receptorów, w tym CXCL8 i CXCR2, w chorobach nowotworowych. Uzupełnianie dotychczasowej wiedzy biochemicznej i następnie molekularnej jest zadaniem nowoczesnej medycyny laboratoryjnej i podstawą wprowadzania nowych rozwiązań w praktyce klinicznej.

Rozprawa doktorska lek. Elżbiety Pawluczuk została starannie zaplanowana i rzetelnie zrealizowana, z dbałością o poprawność języka polskiego. Jej poszczególne części Doktorantka opracowała na podstawie 37 pozycji piśmiennictwa, w 60% pochodzącego z ostatnich 10 lat.

Podsumowując, przedłożona do recenzji rozprawa doktorska na podstawie dwóch publikacji: poglądowej i oryginalnej, wzbogaca temat poszukiwań biomarkerów w onkologii. Autorka wykazała się aktualną wiedzą dotyczącą chemokin i ich udziału w rozwoju choroby nowotworowej, szczególnie – raka żołądka. Kandydatka umiejętnie posłużyła się metodami analitycznymi oraz dokonała rzetelnej analizy statystycznej i interpretacji jej wyników. Doktorantka zrealizowała założone cele. Wyniki rozprawy doktorskiej lek. Elżbiety Pawluczuk są bardzo ważnym głosem dotyczącym użyteczności klinicznej krążących chemokin i ich receptorów, w tym CXCL8 i CXCR2, w raku żołądka. Nowością pracy jest przeprowadzenie oceny znaczenia diagnostycznego stężenia chemokiny CXCL8 i jej receptora CXCR2 we krwi chorych na raka żołądka w odniesieniu do markerów CA19-9 i CRP.

Rozprawa doktorska lek. Elżbiety Pawluczuk spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2022 r. poz. 574). Wnoszę do Wysokiego Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Elżbiety Pawluczuk do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora.

Kierownik
Katedry i Zakładu Diagnostyki Laboratoryjnej
Ewa Wysocka
dr hab. n. med. Ewa Wysocka