

Dr hab. n. med. Beata Kotowicz, prof. NIO-PIB
Samodzielna Pracownia Biomarkerów Nowotworowych
i Cytokin Narodowego Instytutu Onkologii
im. Marii-Curie Skłodowskiej
Państwowego Instytutu Badawczego
w Warszawie

Warszawa, 02.01.2024

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych mgr Joanny Motyki

pt. „Ocena stężenia i przydatności diagnostycznej wybranych chemokina z rodziny CXC oraz ich rozpuszczalnych receptorów w osoczu chorych na raka piersi o podtypie luminalnym A lub luminalnym B.” **pod kierunkiem Prof. dr hab. Sławomira Ławickiego**

Rak piersi jest piątą przyczyną umieralności z powodu nowotworów na świecie. Jest wiodącą przyczyną zgonów wśród kobiet i najczęściej występującym nowotworem złośliwym. Sposoby leczenia raka piersi zależą przede wszystkim od stopnia zaawansowania w momencie rozpoznania, typu histologicznego i obecności swoistych biomarkerów w komórkach guza. Biomarkery tkankowe zajmują istotne miejsce w diagnostyce, a dzięki dostępności różnych metod profilowania molekularnego możliwa jest identyfikacja tych, które są istotne w procesie terapeutycznym. Na podstawie badań molekularnych wykonywanych w materiale tkankowym, nowotwory piersi zostały sklasyfikowane jako podtypy: luminalny A (LA), luminalny B (LB), rak piersi z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2-pozytywny) i bez obecnych receptorów, tj. potrójnie negatywny (TNBC). Rak piersi luminalny A charakteryzuje się obecnością receptora estrogenowego (ER) i/lub progesteronowego (PR), brakiem HER2 oraz niską ekspresją genów związanych z proliferacją Ki-67. Natomiast podtyp luminalny B obejmuje guzy: HER2-dodatnie lub HER2-negatywne, z dodatnimi receptorami ER i PR a co najważniejsze, w przeciwieństwie do LA, wykazuje znacznie wyższą ekspresję genów Ki-67. W konsekwencji podtypy raka piersi zdecydowanie się różnią, przede wszystkim prognostycznie; guzy luminalne A rosną powoli i mają lepsze rokowanie, podczas gdy LB z wysokim Ki67, charakteryzują się znacznie gorszym przebiegiem, a TNBC wiąże się

**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

z opornością na leczenie i najkrótszym przeżyciem chorych. Określenie podtypów raka piersi na podstawie statusu receptorów hormonalnych, HER2 i Ki67 zalecane jest przez najnowsze wytyczne towarzystw naukowych, a ze względu na znaczenie prognostyczno-predykcyjne, w diagnostyce jest już rutynowo stosowane i wpływa na decyzje o rodzaju podjętej terapii. Wykorzystywane na tym etapie sposoby oceny biomarkerów tkankowych, wiążą się z koniecznością wykonania biopsji, podczas gdy oznaczanie markerów w surowicy jest stosunkowo proste, a pobranie krwi jest mało inwazyjne.

Wobec powyższego tematyka cyklu prac wybranych jako podstawa rozprawy doktorskiej, jest w mojej opinii trafna i klinicznie istotna, jednakże tytuł tej rozprawy nie jest precyzyjny. Jak wiadomo, podtypy LA i LB znacznie się różnią, dlatego też sformułowanie „...rak piersi o podtypie luminalnym A lub B” jest niewłaściwe i sugeruje brak różnic pomiędzy nimi. Ten zapis jest wielokrotnie używany w treści rozprawy. Dobrze, że w załączonych oryginalnych, opublikowanych tekstach w języku angielskim, autorzy opisują wyniki w grupach: LA i LB, co jest poprawne i wskazuje, że rozróżnienie podtypów miało wpływ na koncepcję prac.

Doktorantka wskazała 3 publikacje dotyczące oceny wybranych biomarkerów surowicznych w raku piersi:

1. Motyka J, Kicman A, Kulesza M, Ławicki S. CXC ELR-Positive chemokines as diagnostic and prognostic markers for breast cancer patients. *Cancers*, 2023; 15(12): 3118.
2. Motyka J, Gacuta E, Kicman A, Kulesza M, Ławicki P, Ławicki S. Plasma levels of CXC motif chemokine 1(CXCL1) and chemokine 8 (CXCL8) as diagnostic biomarkers in luminal A and B breast cancer. *Journal of Clinical Medicine*, 2022;11(22), 6694.
3. Motyka J, Gacuta E, Kicman A, Kulesza M, Malinowski P, Ławicki S CXCL12 and CXCR4 as potential early biomarkers for luminal A and luminal B subtypes of breast cancers.. *cancer management and Research*, 2023; 15; 573-589.

Wszystkie zostały opublikowane w indeksowanych czasopismach medycznych: jedna z nich jako praca poglądowa, pozostałe dwie to prace oryginalne. Publikacje te zostały w całości

zaprezentowane w rozprawie doktorskiej, rozdziały 8-10. W pracy poglądowej doktorantka dokonała przeglądu piśmiennictwa związanego z zagadnieniem chemokin w kontekście raka piersi. W dwóch kolejnych publikacjach przedstawiła wyniki własne, w oparciu o identyczną grupę chorych i osób zdrowych, założenia obu prac były również takie same.

W publikacji 3 moją uwagę zwrócił sposób prezentacji wyników, w tym ekspresji micro RNA u chorych na raka piersi. Dane te były pozyskane z ogólnodostępnej bazy genomowej TCGA, o czym wspomina sama doktorantka, wobec tego nie powinny znaleźć się ani w części Materials and Methods, ani tym bardziej jako wykresy, w sekcji Results własnej pracy. Moim zdaniem mogły zostać omówione jedynie w części Wstęp lub Dyskusja, jako argument przemawiający za prowadzeniem takich badań. Opisanie wyników innych autorów w taki sposób, wprowadza w błąd czytającego, co nie powinno mieć miejsca.

Rozdział 1 stanowi wykaz 3 publikacji tworzących podstawę rozprawy doktorskiej, wraz z tabelą przedstawiającą łączną punktację dorobku naukowego mgr Joanny Motyki, który obejmuje 38 publikacji; całkowity IF wynosi 33.328, pkt. MNiSW – 1180.

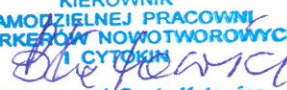
W rozdziale 2 doktorantka zamieściła wprowadzenie, opisując krótko aspekty kliniczne związane z rakiem piersi, w tym podtypy molekularne, scharakteryzowała też wybrane do oznaczeń chemokiny. Doktorantka zaprezentowała koncepcję, że praca poglądowa i przegląd literatury związany z tematem chemokin w raku piersi były inspiracją do podjęcia przez nią dalszych badań, co budzi pewne wątpliwości, ponieważ nie jest zgodne z chronologią wybranych do rozprawy prac. W kolejnym rozdziale, mgr Joanna Motyka przedstawiła cele swojej pracy. Następnie bardzo krótko opisała założenia i najważniejsze rezultaty uzyskane w efekcie przeprowadzonych badań, zawarte w opublikowanych dwóch pracach oryginalnych. W odniesieniu do drugiej publikacji cyklu, nie znajduję uzasadnienia wykonania oznaczeń stężeń chemokin w osoczu osób badanych po operacji, tym bardziej, że autorzy ledwie o tym wspominają, nie odnosząc się do tej koncepcji w dalszej części pracy. W rozdziale 5 jako podsumowanie, doktorantka przedstawiła 5 wniosków, jednak w żadnym nie wspomniała o pooperacyjnych oznaczeniach chemokin. We wniosku 4 rozprawy

(również w publikacji 3) na zastosowaną koncepcję komplementarnego oznaczania trzech parametrów: CXCL12+CXCR4+CA15.3 użyła określenia test trójparametryczny, co moim zdaniem może sugerować rangę testu statystycznego. Jak wiadomo w analizach statystycznych testy parametryczne są precyzyjnie scharakteryzowane, a na przeprowadzoną łączną analizę stężeń trzech parametrów należałoby stosować jasne i adekwatne określenie. Część opisowa, merytoryczna rozprawy stanowi zaledwie 20 stron.

W rozdziale 6 autorka zamieściła bibliografię tj. 57 pozycji, wszystkie cytowane we wprowadzeniu (Rozdział 2). Kolejny rozdział (nr. 7) stanowi streszczenie pracy w języku polskim i angielskim. W rozdziale 8 autorka zamieściła pełne wersje wybranych prac. Całość rozprawy doktorskiej uzupełniają: zgody Komisji Bioetycznej UMB na prowadzenie badań, oświadczenia autorki i współautorów, oraz wykaz dorobku naukowego mgr Joanny Motyki.

Podsumowując, Autorka zrealizowała założone cele badawcze, a uzyskane wyniki zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach. Wkład doktorantki w powstanie tych prac polegał na zaangażowaniu w kluczowe zadania projektowe, a wysoki Impact Faktor dorobku naukowego może sugerować przygotowanie doktorantki do dalszej pracy badawczej.

Dysertacja pt. „Ocena stężenia i przydatności diagnostycznej wybranych chemokin z rodziny CXC oraz ich rozpuszczalnych receptorów w osoczu chorych na raka piersi o podtypie luminalnym A lub luminalnym B.” spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim określone w obowiązującej Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym, w związku z tym przedstawiam Komisji doktorskiej powołanej przez Senat Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, pozytywną recenzję i wnoszę o dopuszczenie mgr Joanny Motyki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
SAMODZIELNEJ PRACOWNI
BIOMARKEŃ NOWOTWOROWYCH
I CYTOKIN

dr hab. n. med. Beata Kotowicz
prof. Instytutu

**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