

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy
02-781 Warszawa, ul. Roentgena 5 tel. 22 546-33-86
**KLINIKA ENDOKRYNOLOGII ONKOLOGICZNEJ
I MEDYCYNY NUKLEARNEJ**
Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Marek Dedecjus

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
Lek. Natalia Andryszak

**p.t. „Znaczenie ekspresji semaforyny 3A (SEMA3A) oraz
antygenu błonowego gruczołu krokowego (PSMA) w diagnostyce
i terapii chorych z rozpoznaniem potrójnie negatywnego raka
gruczołu piersiowego**

Promotor
prof. dr hab. n. med. Rafał Czepczyński
prof. dr hab. n. med. Dariusz Iżycki

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie i drugą główną przyczyną zgonów nowotworowych u kobiet. W 2021 roku w Polsce zdiagnozowano 21 079 nowych przypadków, a 6 406 kobiet zmarło z jego powodu. Główne czynniki ryzyka to wiek, mutacje genów BRCA1/BRCA2, historia rodzinna i czynniki hormonalne (wczesne pokwitanie, późna menopauza). Rokowanie zależy od wielkości guza, typu histologicznego i podtypu molekularnego. Rak piersi dzieli się na cztery podtypy: luminalny A, luminalny B, HER2-dodatni i potrójnie ujemny (TNBC). Luminalne podtypy reagują na hormonoterapię, natomiast HER2-dodatni wymaga leczenia celowanego (np. trastuzumab). TNBC, występujący głównie u młodych kobiet, jest najbardziej agresywny i oporny na leczenie.

Semaforyna 3A (SEMA3A) to białko wpływające na angiogenezę i progresję nowotworów. W różnych typach raka jej ekspresja może działać zarówno hamująco, jak i sprzyjać przerzutom. W raku piersi jej rola pozostaje niejasna – niektóre badania wskazują na działanie przeciwnowotworowe, inne na zwiększoną inwazyjność komórek rakowych. Antygen błonowy gruczołu krokowego (PSMA) jest znanym celem diagnostycznym i terapeutycznym w raku prostaty. Jego ekspresję potwierdzono także w innych nowotworach, w tym w raku piersi,

zwłaszcza w zmianach przerzutowych. PSMA może stać się nowym celem dla terapii radionuklidowej, co wymaga dalszych badań.

Oceniana rozprawa doktorska oparta o cykl prac jest poświęcona ocenie znaczenia ekspresji semaforyny 3A (SEMA3A) oraz antygenu błonowego gruczołu krokowego (PSMA) w diagnostyce i terapii chorych z rozpoznaniem TNBC. Tematyka badania Doktorantki jest bardzo aktualna, a wyniki mogą się okazać bardzo potrzebne w codziennej praktyce klinicznej onkologicznej i mogą stworzyć podwaliny pod zastosowanie terapii radioizotopowej w TNBC.

Rozprawa doktorska liczy 83 strony i obejmuje: wykaz stosowanych skrótów, wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, informacje na temat aktywności naukowej doktorantki, przedmiot badań i komentarz stanowiący wstęp do cyklu prac w języku polskim z piśmiennictwem oraz przedstawiający założenia i cel pracy, podsumowanie wyników poszczególnych publikacji, streszczenie w języku polskim i w języku angielskim, kopie prac tworzących publikacje, informacje o charakterze udziału i procentowym wkładzie współautorów w publikacjach oraz opinie Komisji Bioetycznej. Tytuł pracy doktorskiej odpowiada tematyce analizowanych publikacji.

W skład rozprawy przedstawionej do recenzji wchodzi trzy publikacje oryginalne – pierwsza opublikowana w 2024 r. w czasopiśmie ze współczynnikiem oddziaływania (ang. impact factor, IF): IF=3,8; (140 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego - MNiSW), druga praca oryginalna opublikowana w 2024 r. - IF 4,9 (100 punktów MNiSW), trzecia praca oryginalna i została opublikowana w 2024 r. – IF 4,9 (140 punktów MNiSW). Łączna wartość IF publikacji wchodzących w skład niniejszej rozprawy wynosi 13,6 (420 punktów MNiSW). Prace wchodzące w skład cyklu są opracowaniami zbiorowymi, w których Doktorantka jest pierwszym autorem. Istotny wkład Doktorantki niniejszej rozprawy w publikacjach został potwierdzony w oświadczeniach współautorów, które zostały zawarte na końcu rozprawy.

Bardzo dobrze napisany rozdział „Przedmiot badań i komentarz” wraz ze streszczeniem publikacji będących podstawą doktoratu zawiera piśmiennictwo obejmujące 27 pozycji aktualnej literatury i stanowi świetne podsumowanie, a jednocześnie jest ciekawie przedstawiony. Doktorantka formułuje jasno cele pracy:

1. Ocena różnic poziomów ekspresji białek SEMA3A oraz PSMA u pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi w podtypach: potrójnie ujemnym (grupa badana), luminalnym oraz HER2-dodatnim.

2. Ocena powiązania poziomów ekspresji białek SEMA3A oraz PSMA z danymi histopatologicznymi guza pierwotnego (ekspresją receptorów estrogenowych, progesteronowych, HER2, wskaźnika Ki67).

3. Ocena możliwości wykorzystania znakowanego ligandu PSMA w obrazowaniu potrójnie negatywnego raka piersi przy pomocy pozytronowej tomografii emisyjnej (PET/CT) oraz ocena potencjału wykorzystania ekspresji PSMA w terapii radioligandowej.

W pierwszej pracy pod tytułem „Expression of semaphorin 3A (SEMA3A) in breast cancer subtypes” Doktorantka wykazała pozytywną ekspresję białka SEMA3A w raku piersi oraz istotną dodatnią korelację między jego poziomem a wskaźnikiem proliferacji komórek Ki67, co sugeruje, że wyższa ekspresja SEMA3A może być związana z gorszym rokowaniem. Doktorantka nie stwierdziła znaczących różnic w ekspresji SEMA3A między różnymi podtypami raka piersi, ale zaobserwowała istotną ujemną korelację między ekspresją SEMA3A a poziomami ekspresji receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PR). Podtypy luminalne, charakteryzujące się dodatnią ekspresją tych receptorów, są znane z lepszego rokowania i niższej proliferacji, co sugeruje, że podwyższona ekspresja SEMA3A może negatywnie wpływać na rokowanie. Ekspresję SEMA3A Doktorantka zaobserwowała również w naczyniach krwionośnych guza, co może wskazywać na rolę SEMA3A w angiogenezie. Wyniki Doktorantki sugerują, że SEMA3A może być potencjalnym celem terapeutycznym w leczeniu raka piersi, zwłaszcza w agresywnych podtypach, takich jak rak potrójnie ujemny.

W Publikacji Numer 2 zatytułowanej: Evaluation of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Immunohistochemical Expression in Early-Stage Breast Cancer Subtypes Doktorantka poddała immunohistochemicznej ocenie ekspresję PSMA w niskozaawansowanym raku piersi. W badaniu doktorantka wykazała obecność białka PSMA w komórkach nowotworowych oraz w śródbłonku naczyń krwionośnych we wszystkich podtypach raka piersi. Ekspresję PSMA stwierdzono w 90% przypadków w naczyniach krwionośnych guza, z czego w 50% przypadków była to nadekspresja. W komórkach nowotworowych ekspresję PSMA zaobserwowano w 77% przypadków, z czego aż 80% stanowiła nadekspresja. Szczególnie istotne jest, że nadekspresja PSMA występowała we wszystkich przypadkach potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC).

Wnioski z badania sugerują, że PSMA może odgrywać istotną rolę w angiogenezie raka piersi, zwłaszcza w podtypach o gorszym rokowaniu, takich jak TNBC. Negatywna korelacja

z receptorami ER i PR wskazuje na potencjalne znaczenie PSMA jako celu terapeutycznego w agresywnych formach raka piersi.

W pracy nr 3 zatytułowanej “Head-to-head comparison of [18F]PSMA-1007 and [18F]FDG PET/CT in patients with triple-negative breast cancer”: Doktorantka oceniła dziesięć pacjentek z potrójnie negatywnym rakiem piersi (TNBC) za pomocą dwóch metod obrazowania PET/CT: z użyciem [18F]PSMA-1007 oraz [18F]FDG. U pacjentek z nowo zdiagnozowanym TNBC [18F]PSMA-1007 wykazała wyższy wychwyt w guzie pierwotnym niż [18F]FDG oraz ujawniła dodatkowe ognisko nowotworu niewidoczne w [18F]FDG. W przerzutach do węzłów chłonnych, płuc i kości [18F]PSMA-1007 PET/CT często wykazywał wyższy wychwyt niż [18F]FDG, co sugeruje jego większą skuteczność w wykrywaniu przerzutów odległych, zwłaszcza w mózgu i kościach czaszki. Wyniki te wskazują, że [18F]PSMA-1007 PET/CT może być obiecującym narzędziem diagnostycznym w zaawansowanym TNBC, przewyższającym tradycyjne obrazowanie z wykorzystaniem [18F]FDG w wykrywaniu niektórych przerzutów.

Podsumowując: badania Doktorantki nad rolą semaforyny 3A (SEMA3A) i antygenu błonowego gruczołu krokowego (PSMA) w raku piersi, zwłaszcza w kontekście potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC), dostarczyły istotnych informacji mogących wpłynąć na przyszłe strategie diagnostyczne i terapeutyczne.

Recenzenta szczególnie interesuje zagadnienie dotyczące oceny w PET/CT zaawansowanego TNBC i potencjalnego zastosowania terapii ligandowej u tych pacjentów – czy w tym zakresie doktorantka spodziewa się miejsca dla terapii radioligandowej i w której linii leczenia?

Metodyka i wyniki zawarte w tych publikacjach zostały już ocenione przez recenzentów czasopism, w których ukazały się i merytorycznie nie budzą żadnych zastrzeżeń. Autorka rozprawy opisała tematykę, cel pracy, materiał i metody, wyniki i wnioski wynikające z prac oryginalnych, zawartych w cyklu publikacji. W streszczeniu (w języku polskim i angielskim) Doktorantka zawarła podsumowanie zagadnień omawianych w rozprawie oraz wnioski z przeprowadzonych badań. Są one poprawnie sformułowane i w pełni uzasadnione.

Stwierdzam, że praca dowodzi umiejętności stawiania problemów badawczych, organizacji warsztatu badawczego, przedstawienia wyników badań i ich rzetelnej, krytycznej interpretacji. Rozprawa doktorska Natalii Andryszak charakteryzuje się trafnością wyboru tematu. Praca jest

uzupełnieniem dostępnego piśmiennictwa naukowego i ma wartość kliniczną szczególnie w onkologii raka piersi.

Stwierdzam, że przedłożona do recenzji rozprawa doktorska autorstwa lek. Natalii Andryszak spełnia wszystkie ustawowe wymogi i kryteria, jakim powinna odpowiadać praca na stopień doktora nauk medycznych. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym (Dz. U.2018 poz.1668). Zwracam się do Wysokiej Rady Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu o dopuszczenie lek. Natalii Andryszak do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na wysoką jakość pracy, jej znaczącą wartość merytoryczną i kliniczną oraz istotność poruszanego tematu, wnioskuję o przyznanie jej wyróżnienia.

KIEROWNIK
Kliniki Endokrynologii Onkologicznej
i Medycyny Nuklearnej
prof. dr hab. n. med. Marek Dedecjus

