

Prof. dr hab. n. med., Anna Sowa-Staszczak

Kraków, 05.02.2025

Katedra i Klinika Endokrynologii, UJCM

W Krakowie

Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Natalii Andryszak w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne pt.:

„Znaczenie ekspresji semaforyny 3A (SEMA3A) oraz antygenu błonowego gruczolu krokowego (PSMA) w diagnostyce i terapii chorych z rozpoznaniem potrójnie negatywnego raka gruczolu piersiowego”

Promotor: prof. dr hab. n. med. Rafał Czepeczyński
prof. dr hab. n. med. Dariusz Iżycki

Potrójnie ujemny rak piersi jest najbardziej agresywnym podtypem nowotworu gruczolu piersiowego, z ograniczonymi możliwościami terapeutycznymi. Jest to związane z wysokim wskaźnikiem proliferacji Ki67 oraz brakiem ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych, a także niską ekspresją receptora naskórkowego czynnika wzrostu HER2. Wyznaczenie nowych celów profilaktycznych jest konieczne aby poprawić rokowanie pacjentek dotkniętych tym nowotworem, W związku z tym Doktorantka podjęła się analizy czy białka: semaforyna 3A (SEMA3A) oraz antygen błonowy gruczolu krokowego (PSMA) odgrywają rolę w patogenezie raka piersi, oraz czy ich ekspresja może zostać wykorzystana w praktyce klinicznej u pacjentek z potrójnie ujemnym rakiem piersi. Rozprawa doktorska lek. med. Natalii Andryszak podejmuje więc bardzo ważny i aktualny temat badawczy poszukiwania nowych celów terapeutycznych.

Przedstawiona do recenzji praca została przygotowana w Uniwersytecie Medycznym im Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Na osiągnięcie naukowe lekarz Natalii Andryszak, stanowiące podstawę postępowania o nadanie stopnia doktora nauk medycznych, składają się trzy spójne tematycznie i bezpośrednio związane z tematem pracy badawczej publikacje naukowe opublikowane w czasopismach z listy Journal Citation Reports:

ASS

1. Tytuł: Expression of semaphorin 3A (SEMA3A) in breast cancer subtypes

Autorzy: Natalia Andryszak, Paweł Kurzawa, Monika Krzyżaniak, Marek Ruchała, Michał Nowicki, Dariusz Iżycki, Rafał Czepczyński

Czasopismo: Scientific Reports

DOI: 10.1038/s41598-024-51796-z

Impact Factor: 3,8

Punkty MEiN: 140 pkt

2. Tytuł: Evaluation of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Immunohistochemical Expression in Early-Stage Breast Cancer Subtypes

Autorzy: Natalia Andryszak, Paweł Kurzawa, Monika Krzyżaniak, Marek Ruchała, Michał Nowicki, Dariusz Iżycki, Rafał Czepczyński

Czasopismo: International Journal of Molecular Sciences

DOI: 10.3390/ijms25126519

Impact Factor: 4,9

Punkty MEiN: 140 pkt

3. Tytuł: Head-to-head comparison of [18F]PSMA-1007 and [18F]FDG PET/CT in patients with triple-negative breast cancer.

Autorzy: Natalia Andryszak, Daria Świniuch, Elżbieta Wójcik, Rodryg Ramlau, Marek Ruchała, Rafał Czepczyński

Czasopismo: Cancers

DOI: 10.3390/cancers16030667

Impact Factor: 4,9

Punkty MEiN: 140 pkt

Wszystkie trzy prace włączone do rozprawy doktorskiej to prace oryginalne. Łączny współczynnik oddziaływania *Impact Factor* dla powyższych publikacji wynosi 13,6. Łączna suma punktów MNiSW: 420. We wszystkich publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem. Znaczący udział Doktorantki w powyższych publikacjach potwierdzają oświadczenia współautorów. Wartość merytoryczna przedstawionych prac została pozytywnie oceniona

AbS

przez recenzentów w procesie publikacyjnym trzech uznanych międzynarodowych czasopism naukowych.

Przedstawiona do recenzji praca obejmuje 83 stron, z podziałem na spis treści, wykaz skrótów, wykaz publikacji będących przedmiotem rozprawy doktorskiej, aktywność naukową Doktorantki, wstęp, założenia pracy oraz omówienie publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej. Pozostałe sekcje to wykaz piśmiennictwa, streszczenie pracy w języku polskim i angielskim. Ponadto, do pracy załączono kopie publikacji wchodzących w skład rozprawy oraz oświadczenia współautorów publikacji.

Publikacje, będące przedmiotem rozprawy doktorskiej zawarte są na łącznie 35 stronach, do pierwszej z nich dołączony jest wykaz 20 pozycji piśmiennictwa, do drugiej - 29 pozycji, natomiast do trzeciej - 32.

Wstęp

Doktorantka przedstawia informacje dotyczące nowotworów gruczołu piersiowego, koncentrując się na różnicach patomorfologicznych pomiędzy ich podtypami oraz stosowanym leczeniu. Szczególną uwagę poświęca podtypowi potrójnie ujemnego raka piersi, który stanowi główny temat pracy. Następnie Autorka omawia działanie i rolę semaforyny 3A w regulacji różnych procesów w organizmie oraz w patogenezie nowotworów. Doktorantka podkreśla znaczenie białka SEMA3A w angiogenezie oraz procesach nowotworzenia, m.in. w przypadku raka jajnika, żołądka i płuc. Mechanizm ten wynika z interakcji SEMA3A z neuropilinami (NRP) oraz naczyniowo-śródbłonkowym czynnikiem wzrostu (VEGF). Różne podtypy nowotworów cechują się jednak odmienną ekspresją białka SEMA3A, co może mieć potencjalne zastosowanie terapeutyczne.

W dalszej części pracy Doktorantka omawia rolę antygenu błonowego gruczołu krokowego (PSMA) w patogenezie raka prostaty. Wskazuje na wykorzystanie białka PSMA w praktyce klinicznej, zarówno w diagnostyce obrazowej (badanie PET/CT), jak i w terapii izotopowej. Lek. med. Natalia Andryszak zwraca również uwagę na udowodnioną nadekspresję białka PSMA w śródbłonku innych nowotworów, takich jak rak nerki, pęcherza moczowego, czerniak, rak jądra, a także rak piersi. Autorka wskazuje przy tym na potencjalną rolę białka PSMA w procesie neoangiogenezy, co wiąże się z generowaniem przerzutów.

Całość opracowana jest bardzo przejrzysto, każdy fragment jest umocowany w przytaczanej literaturze. Wstęp zawiera wyczerpujące informacje, rzeczowo wprowadzające osobę czytającą w podjęty temat.

Ta część pracy dowodzi przemyślanego doboru tematyki, zrozumienia badanego zagadnienia i uzasadnia sformułowanie celów pracy.

Cel

Doktorantka prawidłowo formułuje trzy cele pracy oraz trzy hipotezy badawcze, skupiając się na ocenie różnic w ekspresji białek SEMA3A oraz PSMA w różnych podtypach raka piersi oraz ocenie wykorzystania białka PSMA w obrazowaniu potrójnie ujemnego raka piersi poprzez wykorzystanie badania PET/CT.

Główna część pracy doktorskiej składa się z omówienia trzech publikacji oryginalnych. Praca została podzielona na dwie kluczowe części – część retrospektywną oraz prospektywną.

Do części retrospektywnej zakwalifikowano 100 pacjentek z histopatologicznie potwierdzonym rakiem piersi, które stanowiły trzy grupy obejmujące: potrójnie ujemny rak piersi, podtyp luminalny raka piersi oraz HER2-dodatni rak piersi. Po spełnieniu wszystkich kryteriów kwalifikacji do badania wykonano analizę immunohistochemiczną poziomu ekspresji białek SEMA3A oraz PSMA.

Do części prospektywnej zakwalifikowano 10 pacjentek z rozpoznaniem potrójnie ujemnego raka piersi. U każdej pacjentki wykonano dwa badania PET/CT z zastosowaniem radiofarmaceutyków: [^{18}F]FDG oraz [^{18}F]PSMA-1007, które następnie zostały przez Autorkę ze sobą porównane.

Szczegółowo została opisana metodologia przeprowadzonych badań oraz analizy wyników.

Użyte metody statystyczne są właściwe i odpowiednio dobrane.

Wyniki pracy Doktorantka przedstawia w formie szczegółowego omówienia trzech prac oryginalnych, uwzględniając zarówno wyniki, jak i wnioski każdej z nich.

Pierwsza praca oryginalna skupiała się na ocenie ekspresji SEMA3A u pacjentek z rakiem piersi. Uzyskane wyniki dostarczyły dowodów na obecność pozytywnej ekspresji tego białka w raku piersi. Zaobserwowano istotną dodatnią korelację pomiędzy ekspresją SEMA3A a

poziomem wskaźnika Ki67, co wskazuje na potencjalny związek białka SEMA3A z proliferacją komórek nowotworowych. Ponadto stwierdzono silniejszą ekspresję białka SEMA3A w naczyniach krwionośnych guza w porównaniu z komórkami nowotworowymi. Wyniki te sugerują możliwą rolę białka SEMA3A w procesie angiogenezy raka piersi.

Druga publikacja dotyczyła ekspresji białka PSMA w raku piersi. Potwierdzono występowanie ekspresji PSMA, szczególnie w naczyniach krwionośnych guza. Wyniki wskazują, że wyższe poziomy ekspresji Ki67 były związane ze zwiększoną ekspresją PSMA zarówno w naczyniach krwionośnych, jak i w samym guzie. Podtyp potrójnie ujemny raka piersi charakteryzował się najwyższym poziomem ekspresji PSMA, co sugeruje potencjalne implikacje dla diagnostyki i nowych strategii leczenia.

Trzecia praca stanowiła prospektywną część projektu w którym Autorka oceniała potencjalne wykorzystanie badania PET/CT z [^{18}F]PSMA-1007 u pacjentek z potrójnie ujemnym rakiem piersi. W tym celu bezpośrednio porównano obrazowanie ognisk nowotworu w badaniach PET z dwoma radiofarmaceutykami: analogiem glukozy i ligandem PSMA. Analiza kumulacji radiofarmaceutyków została przeprowadzona w zależności od lokalizacji ognisk – guz pierwotny, przerzuty do węzłów chłonnych, przerzuty do kości, przerzuty do płuc oraz inne przerzuty odległe. Obecność wychwytu [^{18}F]PSMA-1007 pozwoliła na potwierdzenie in vivo ekspresji PSMA w ogniskach potrójnie ujemnego raka piersi. Obrazowanie przy użyciu obu modalności było porównywalne, badanie PET/CT z wykorzystaniem ligandu PSMA wykazało wysoką skuteczność. W przerzutach odległych zarejestrowano bardziej intensywne gromadzenie [^{18}F]PSMA-1007 niż analogu glukozy. Dodatkowo, badanie PET/CT z użyciem [^{18}F]PSMA-1007 wykazało wyższą wykrywalność zmian w regionach o wysokim fizjologicznym gromadzeniu [^{18}F]FDG, tj. w mózgu, a także w przyległych do mózgu kościach czaszki.

Na zakończenie każdej z dołączonych do osiągnięcia naukowego publikacji w sposób klasyczny omówiono potencjalne wykorzystanie wyników w praktyce klinicznej i podsumowano uzyskane wyniki w postaci zwięzłych i zrozumiałych wniosków, odnoszących się do hipotez sformułowanych we wprowadzeniu.

Cała praca przygotowana jest w sposób bardzo przejrzysty, z wielką dbałością o konsekwentne prowadzenie czytelnika poprzez prezentowane publikacje, który bez problemu może podążać za przemyśleniami Doktorantki, jak i dbałością o poprawność użytego języka. Znalazłam jeden drobny błąd stylistyczny w części wstępu (strona 9) i 1 drobny błąd literowy (strona 22), które

w żaden sposób nie umniejszają wartości pracy. Pragnę podkreślić, że cykl publikacji składający się na osiągnięcia naukowe lek. Natalii Andryszak oceniam bardzo wysoko. Na wielkie uznanie zasługuje podjęcie się bardzo ważnego i nowatorskiego tematu, który ma szansę na dalszy rozwój w przyszłości. Wszystkie składające się na dorobek naukowy Doktorantki prace są bardzo dobrze zaplanowane i przeprowadzone. Doktorantka w sposób czytelny prezentuje kolejne kroki swoich rozważań, wysuwa właściwe wnioski, co wskazuje na bardzo dobrą znajomość przedstawianego tematu. Przytoczone piśmiennictwo jest dobrane we właściwy sposób. Całość recenzowanego materiału wskazuje na dojrzałość naukową kandydatki.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

W związku z powyższym wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednak z uwagi na całości sylwetki Doktorantki, bardzo imponujący dorobek naukowy, udział w projektach badawczych, liczne wyróżnienia ale przede wszystkim spełnienie wszelkich wymogów, stanowiących podstawę prawną do ubiegania się o wyróżnienia pracy wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lek. med. Natalii Andryszak.

Z wyrazami szacunku

Anne Sore Steingard