

Warszawa, 06. 05. 2015



Recenzja dorobku naukowego p. mgr Aleksandry Markiewicz przedstawionego jako teza doktorska pt. „Analiza markerów związanych z inwazją i przerzutowaniem u chorych na raka piersi”

Pani Aleksandra Markiewicz była od roku 2009 doktorantką na Międzyuczelnianym Wydziale Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz słuchaczką Studium Medycyny Molekularnej w Warszawie. Pani mgr Markiewicz została absolwentką Studium Medycyny Molekularnej planowo w roku 2013. Do dorobku naukowego składającego się na dorobek doktorski Pani Markiewicz w swoim dziele w roku 2015 przedstawiła ona cztery prace.

Jako pierwsza do dorobku włączona została praca poglądowa pt.: „*Epithelial-Mesenchymal Transition: A Hallmark in Metastasis Formation Linking Circulating Tumor Cells and Cancer Stem Cells*”, opublikowana w 2012 roku w czasopiśmie „*Pathobiology*”. Czasopismo to posiada IF = 2.319 (za rok 2013 – najnowsza dana za ISI Web of Knowledge) oraz pięcioletni IF = 2,029 i jest klasyfikowane w drugim kwartylu czasopism z dziedziny patologii oraz w trzecim kwartylu czasopism z dziedziny biologii komórki. Praca ta była dotychczas cytowana 38 razy (wg. ISI Web of Knowledge, stan na 06.05.2015). Publikacja ww. była finansowana z grantu LIDER/13/117/L-1/09/NCBiR/2010, a w pracy tej p. mgr Markiewicz jest współautorem o jednakowym wkładzie pracy jak dr Magdalena Książkiewicz – oraz która była autorem korespondencyjnym pracy oraz współpracowniczką w zakresie grantu z którego finansowana była publikacja. Praca stanowiła teoretyczny przegląd 174 pozycji literatury. Trzeci ze współautorów – dr Anna Żaczek, podobnie jak dwie pozostałe autorki deklaruje udział w opracowaniu koncepcji pracy, stawianiu hipotez, zbieraniu piśmiennictwa i przygotowaniu manuskryptu. Z uwagi na brak różnic w deklaracjach współautorów udział procentowy w pracy nie jest możliwy do oceny, a zatem pozostaje nieznanym, choć zdaje się wynosić około 30%. Praca ta weszła już wcześniej w skład dzieła złożonego do habilitacji przez p. dr Żaczek, gdzie autorka ta swój wkład w ww. publikację określiła na 34%.

Druga z przedstawionych do oceny prac, to praca eksperymentalna pt.: „*Expression of epithelial to mesenchymal transition-related markers in lymph node metastases as a surrogate for primary tumor metastatic potential in breast cancer*”. Praca to została opublikowana w 2012 roku w czasopiśmie “*Journal of translational medicine*” o IF = 3.991 (za rok 2013 – najnowsza dana za ISI Web of Knowledge) oraz pięcioletni IF = 3,567 i jest klasyfikowane w pierwszym kwartylu czasopism z dziedziny medycyny eksperymentalnej. Praca dotychczas była cytowana 9 razy. Publikacja była finansowana w ramach projektu pt.: „Fenotyp macierzysty i mezenchymalny komórek a zdolność tworzenia przerzutów u chorych na raka piersi” projektu MNiSzW - IUVENTUS PLUS w latach 2010-2011, kierowanego przez dr Annę Żaczek, oraz drugiego projektu Juventus Plus pt.: “Porównanie profili ekspresji markerów związanych z fenotypem macierzystym i mezenchymalnym komórek w guzach pierwotnych i

Prof. Cezary Szczylik

Klinika Onkologii
 Wojskowy Instytut Medyczny
 ul. Szaserów 128
 04-141 Warszawa 44

Tel: 0048 261 817 235
 Tel/Fax: 0048 22 610 30 98
 E-mail: cszczylik@wim.mil.pl

przerzutach do węzłów chłonnych u chorych na raka piersi” prowadzonego w latach 2012-2013 także pod kierownictwem p. dr Żaczek. Praca ta została już uprzednio zgłoszona w ramach dzieła do habilitacji p. dr Żaczek, gdzie autorka to oceniła swój wkład na 70%. W związku z powyższym przy współudziale kolejnych 7 współautorów, udział doktorantki pozostaje nieznanym. Gdyby uznać iż każdy z pozostałych współautorów miał 1% wkładu w przedmiotową publikację, to wkład doktorantki wynosiłby 23%.

Trzecia z przedstawionych prac – także eksperymentalna – nosi tytuł: „*Mesenchymal phenotype of CTC-enriched blood fraction and lymph node metastasis formation potential.*” I została opublikowana w czasopiśmie PLoS One w 2014 roku, czasopiśmie o IF = 3.534 (za rok 2013 – najnowsza dana za ISI Web of Knowledge) oraz pięcioletnim IF = 4.025 które jest klasyfikowane w pierwszym kwartyle czasopism z dziedziny nauki interdyscyplinarne. Praca była prowadzona w latach 2010 – 2013 w ramach projektu LIDER/13/117/L-1/09/NCBiR/2010, którego kierownikiem była dr A. Żaczek. W zespole tym doktorantka odpowiedzialna była za analizę ekspresji genów techniką PCR w czasie rzeczywistym oraz izolację krążących komórek nowotworowych z krwi. Doktorantka deklaruje, iż opracowała metodę izolacji krążących komórek nowotworowych o fenotypie epitelialnym, jaki mezenchymalnym. Metoda ta stała się przedmiotem zgłoszenia patentowego nr P.403515, którego współautorem jest dr Żaczek. Jednocześnie w projekcie uczestniczyło także 5 innych badaczy, w tym dr Magdalena Książkiewicz odpowiedzialna za opracowywanie optymalnej metody izolacji nowotworowych komórek krążących oraz ich scharakteryzowanie, Dr Barbara Seroczyńska odpowiedzialna za koordynację, gromadzenia i właściwe przechowywanie materiału biologicznego niezbędnego do realizacji projektu oraz zapewnienie od powiedniej jakości materiału i optymalizację warunków do izolacji materiału genetycznego czy lek. Joanna Szade odpowiedzialna za przygotowanie mikromacierzy tkankowych, koordynację wykonywanych odczynów oraz analizę wyników barwień immunohistochemicznych. Praca została wcześniej przedstawiona jako składowa dzieła do habilitacji p. dr Żaczek, gdzie autorka swój wkład określiła na 51%. Przy wskazanym i upubliczonym przez kierownika projektu powyższym udziale badawczym (<http://lider.gumed.edu.pl/12363.html>) pozostałych 5 współautorów udział doktorantki pozostaje nieznanym, ale nie wydaje się przekraczać 25%.

Czwarta, a zarazem trzecia eksperymentalna z publikacji nosi tytuł: „*Epithelial mesenchymal transition markers in Lymph Node Metastases and Primary Breast Tumors – Relation to Dissemination and Proliferation*” i została opublikowana w 2014 roku w czasopiśmie „Journal of translational research” o IF = 3.226 (za rok 2013 – najnowsza dana za ISI Web of Knowledge) i nieznanym pięcioletni IF z uwagi na to iż czasopismo to w 2013 roku po raz pierwszy miało IF uznany przez ISI i jest klasyfikowane w drugim kwartyle czasopism z onkologii oraz w drugim kwartyle czasopism z dziedziny medycyny eksperymentalnej. Praca nie była dotychczas cytowana w ISI. Badania do pracy były finansowane w ramach projektu Narodowego Centrum Badań i Rozwoju LIDER, kierowanego przez dr Annę Żaczek oraz w ramach projektu ETIUDA 1 doktorantka miała podjąć współpracę z kierowanym przez prof. Christopha Kleina na Uniwersytecie w

Ratyzbonie ośrodkiem zajmującym się analizą progresji nowotworów. Projekt ETIUDA obejmował okres 01.10.2013 - 31.05.2014. Nikt z członków zespołu prof. Kleina nie został współautorem ww. pracy, jak również dotychczas brak wspólnych publikacji Pani Markiewicz z ośrodkiem współpracy. Udział doktorantki w tej pracy wydaje się relatywnie wysoki.

Z przedstawionego wstępu pracy wynika także iż doktorantka w przedstawionych pracach nie wykonała analiz immunofluorescencyjnych, nie wykonała analiz immunohistochemicznych, nie zbierała materiału do badań, oraz nie była zaangażowana w opiekę i monitorowanie pacjentek, których tkanki stanowiły podstawę analizy. Autor(ka) wyników prezentowanych w materiałach dodatkowych załączonych do publikacji eksperymentalnych nie został jasno określony i domysłem recenzenta pozostaje przypisanie tych wyników pracy doktorantki, z uwagi na wieloautorski skład prezentowanych prac oraz fakt, iż we wstępie pracy i omówieniu treści tezy doktorantka odwołuje się do większości wyników opublikowanych prac, które miały wielu współautorów. Przy przyjęciu formy przygotowania tezy doktorskiej w oparciu o opublikowany dorobek formularze oświadczenia autorów o udziale w publikacji zostały przygotowane przez p. mgr Markiewicz w sposób nieinformatywny. Jest to szczególnie rażące w wypadku przygotowania tezy doktorskiej, której autor najczęściej nie będąc pomysłodawcą i kierownikiem projektów z oczywistych powodów będzie posiadał mniej jasny wkład w wieloautorskie publikacje, a dorobek doktoranta wymagał będzie szczególnie troskliwej prezentacji celem uwypuklenia osiągnięć i dokonań kandydata.

Od strony kompozycji doktorantka nie opisała hipotezy (hipotez) swojej pracy a w przygotowanym podsumowaniu nie odwołuje się jednoznacznie do przedstawionych celów pracy, co utrudnia śledzenie treści pracy. Doktorantka we wstępie do pracy nie zaproponowała żadnych hipotez, a jedynie przedstawiła aktualny stan wiedzy w zakresie badanego zagadnienia. Hipoteza naukowa z punktu widzenia metodologii nauk to zdanie, którego treść zawiera przypuszczenia mające na celu naukowe wyjaśnienie empirycznej prawidłowości, i takie zdania nie znalazły się we wstępie pracy. Jednocześnie należy przypomnieć iż cel pracy naukowej określa zakres obserwacji, tzn. co się obserwuje i dlaczego, a więc proponowany przez doktorantkę i określony przez nią „cel 2” jakim jest opracowanie metody izolacji komórek stanowi w istocie narzędzie a nie cel badania. Opracowanie metody jest celem pracy technicznej, a w pracy naukowej - doktorskiej stanowi krok badawczy służący do wyjaśnienia badanych zjawisk. W kolejnych pracach pani Markiewicz powinna unikać mylenia metody i celu badania.

W publikacjach załączonych podjęto istotny klinicznie problem rozsiewu komórek nowotworowych, w procesie przerzutowania nowotworów piersi. Szczególnie interesujące wydają się zagadnienia opracowania metod izolacji i charakterystyki fenotypu krążących komórek nowotworowych które przeszły proces transformacji epitelialno-mezenchymalnej. Analiza markerów molekularnych związanych z fenotypem komórek macierzystych i fenotypem mezenchymalnym w kontekście przerzutów do węzłów chłonnych oraz czasu przeżycia chorych na raka piersi może pozwolić na określenie nowych czynników

prognostyczno-predykcyjnych. W prezentowanych pracach przeprowadzono wstępną analizę statystyczną związku wybranych parametrów molekularnych z danymi klinicznymi i patomorfologicznymi oraz wskaźnikami czasu przeżycia chorych na raka piersi. Wyniki badania proponowanego przez autorów, po walidacji na reprezentatywnej grupie chorych, mogłyby przyczynić się do budowy nowego wskaźnika prognostycznego dla klinicystów. Dodatkowo naukowa charakterystyka kolejnych etapów powstawania przerzutów może w przyszłości pozwolić na wskazanie nowych celów molekularnych i umożliwić prowadzenie dalszych badań mających na celu opracowanie nowych strategii terapeutycznych skierowanych na wybrane komórki i/lub geny docelowe.

Z uwagi na wieloletnią pracę doktorantki w zespole badawczym o uznanej renomie oraz dorobek pozostałych publikacji doktorantki, które wskazują iż mogła ona osiąść umiejętności oczekiwane od pracowników naukowych wnioskuje do Rady Naukowej dopuszczenie pani mgr Markiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Cezary Szczylik

1312447 Prof. dr hab. n. med. CEZARY SZCZYLIK
Specjalista chorób wewnętrznych
ONKOLOG
05-075 Warszawa, ul. Mickiewicza 18
tel. 22 610 30 98