

Poznań, 2015-04-14

prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki
Ośrodek Innowacyjności,
Rozwoju i Badań Klinicznych
Zachodniopomorskie Centrum Onkologii
w Szczecinie

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Aleksandry Markiewicz

„Analiza markerów związanych z inwazją i przerzutowaniem u chorych na raka piersi”

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem u kobiet w Polsce. W 2012 r. stwierdzono ponad 17 tys. nowych zachorowań oraz ponad 5,5 tys. zgonów. Pomimo istotnego postępu w wykrywaniu i leczeniu tego nowotworu, stanowi on nadal ogromny problem epidemiologiczny, diagnostyczny i terapeutyczny. Postęp w zakresie genomiki i proteomiki umożliwił zidentyfikowanie podtypów raka piersi, charakteryzujących się odmienną biologią i przebiegiem klinicznym. Poznanie mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za rozwój i progresję raka piersi, oraz warunkujących wrażliwość komórek nowotworowych na różne strategie leczenia systemowego umożliwiło optymalizację i poprawę efektywności terapii. Jednocześnie, wiedza ta pozwoliła na opracowanie nowych leków ukierunkowanych molekularnie, które swoiście blokują określone białka krytyczne dla progresji procesu nowotworowego. Niestety, pomimo znacznego postępu w zakresie diagnostyki i terapii raka piersi, u ponad 1/4 chorych, leczonych z założeniem radykalnym, dochodzi do nawrotu procesu nowotworowego, który ma charakter nieuleczalny i ostatecznie prowadzi do śmierci. Zidentyfikowanie nowych, wiarygodnych czynników prognostycznych pozwoliłoby na lepsze wyselekcjonowanie chorych wymagających bardziej agresywnego leczenia, a możliwość molekularnego monitorowania odpowiedzi pozwoliłaby na optymalizację i maksymalizację efektu terapeutycznego. Rola prognostyczna i predykcyjna krążących

komórek rakowych u chorych nowotwory, stanowi w tej chwili jedno z najintensywniej badanych zagadnień molekularnej diagnostyki onkologicznej. Pod tym względem należy wysoko ocenić wybór tematu pracy doktorskiej mgr Aleksandry Markiewicz, która dostarcza cennych informacji na temat znaczenia potencjalnych, nowych biomarkerów u chorych na raka piersi.

Praca doktorska obejmuje cztery publikacje, które ukazały się drukiem w czasopiśmie z Listy Filadelfijskiej, a które dotyczą:

- ekspresji markerów transformacji nabłonkowo-mezenchymalnej w przerzutach do węzłów chłonnych jako wykładników potencjału przerzutowego komórek raka piersi
- fenotypu krążących komórek nowotworowych i związku fenotypu mezenchymalnego z potencjałem przerzutowania do regionalnych węzłów chłonnych
- potencjalnego związku pomiędzy takimi cechami komórek nowotworowych jak proliferacja i rozsiew, a ekspresją markerów transformacji nabłonkowo-mezenchymalnej w guzie pierwotnym oraz w przerzutach do węzłów chłonnych

Badania translacyjne przeprowadzone przez mgr Aleksandrę Markiewicz umożliwiły uzyskanie następujących, istotnych klinicznie obserwacji:

- utrata ekspresji E-kadheryny w guzie pierwotnym była związana z ryzykiem pojawienia się krążących komórek nowotworowych we krwi, oraz przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
- w krążących komórkach nowotworowych, w których stwierdzano obecność mezenchymalnych markerów stwierdzano podwyższoną ekspresję genów kodujących receptor urokinazy (*uPAR*) oraz receptor chemokinowy typu 4 (*CXCR4*), co korelowało z miejscowym zaawansowaniem (liczba przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych)
- podwyższony poziom ekspresji genów odpowiedzialnych za proces transformacji nabłonkowo-mezenchymalnej (*TWIST1* i *SNAIL*) w przerzutach do węzłów chłonnych, stanowił jednoznacznie niekorzystny czynnik prognostyczny
- brak ekspresji receptorów hormonalnych korelował z fenotypem mezenchymalnym ogniska przerzutowego, natomiast w przypadku hormonozależnych raków piersi częściej stwierdzano różnice w fenotypie nabłonkowo-mezenchymalnym pomiędzy

guzem pierwotnym, a przerzutem. Obserwacja ta sugeruje nową, potencjalną rolę leczenia hormonalnego w modulowaniu agresywności komórek raka piersi .

Niezwykle ważnym osiągnięciem doktorantki było opracowanie na potrzeby prowadzonych badań translacyjnych, metody izolacji krążących komórek nowotworowych zarówno o fenotypie mezenchymalnym. Procedura ta pozwoliła na uzyskanie istotnych informacji dotyczących biologii i znaczenia rokowniczego tych komórek u chorych na raka piersi. Opracowana metoda izolacji oraz molekularnego profilowania krążących komórek nowotworowych stanowiła podstawę do zgłoszenia patentowego wynalazku.

Po zapoznaniu się z dorobkiem naukowym doktorantki wnoszę do Wysokiej Rady Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie mgr Aleksandry Markiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie składam wniosek o wyróżnienie recenzowanej rozprawy doktorskiej.

7569312 | prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki
specjalista w dziedzinie
onkologii klinicznej
ul. Strzelecka 31/5, Poznań

prof. dr hab. med. Piotr Wysocki