



Olsztyn dnia 12.05.2022 roku

Recenzja rozprawy doktorskiej  
autorstwa Pana lek.med. Michała Kunca opatrzonej tytułem  
„Analiza kliniczno-patologiczna i ocena profilu ekspresji mikroRNA raków piersi  
Wykazujących ekspresję jednego receptora hormonalnego (ER+/PgR- i ER-/PgR+)”

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet oraz drugą najczęstszą przyczyną zgonu. Pomimo dynamicznego rozwoju biologii molekularnej leżącego u podstaw wprowadzenia szeregu nowoczesnych terapii celowanych istotnie wpływających na rokowanie, pytania dotyczące wielu kwestii podstawowych związanych z biologią nowotworu wciąż pozostają bez odpowiedzi. Podstawą zaplanowania prawidłowego leczenia tego nowotworu jest ocena stopnia zaawansowania choroby podstawowej oraz ekspresji biomarkerów immunohistochemicznych: receptora estrogenowego a (ER), receptora progesteronowego (PgR), białka receptorowego HER2 oraz wartości indeksu proliferacyjnego Ki67. Parametry te w istotnym stopniu determinują przebieg kliniczny procesu nowotworowego i związane z nim rokowanie. Nowotwory luminalne wykazujące wysoką ekspresję receptorów hormonalnych, niską wartość indeksu proliferacyjnego oraz brak ekspresji dla receptora naskórkopochodnego czynnika wzrostu typu 2 cechują się dobrym rokowaniem i stanowią w tym względzie przeciwieństwo raków piersi potrójnie ujemnych, niewykazujących ekspresji receptorów estrogenowego, progesteronowego i receptora HER2. Niezwykle interesującą grupę stanowią raki piersi, których komórki wykazują wyłącznie ekspresję receptora estrogenowego lub progesteronowego, w szczególności te cechujące się fenotypem ER-/PgR+. Są one rozpoznawane przede wszystkim u osób poniżej 55 roku życia i charakteryzuje je agresywniejszy, w stosunku do fenotypu ER+/PgR+, przebieg kliniczny choroby, występowanie przerzutów głównie w płucach i narządach trzewnych przy niewielkim odsetku izolowanych zmian w układzie kostnym. Niski stopień zróżnicowania histologicznego guza determinuje zaś ich większą wrażliwość na chemioterapię. Są one również przedmiotem kontrowersji dotyczących celowości stosowania leczenia hormonalnego.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska opiera się na czterech pracach:

1. Kunc M. et al. *Estrogen receptor-negative progesterone receptor-positive breast cancer – “Nobody’s land” or just an artifact.* Cancer Treatment Reviews. 2018; 67:78-87
2. Kunc M. et al. *Lost but not least – novel insights into progesterone receptor loss in estrogen receptor-positive breast cancer.* Cancers. 2021; 23; 13(19):4755
3. Kunc M. et al. *microRNA expression profile in single hormone receptor-positive breast cancers is mainly dependent on HER2 status – a single pilot study.* Diagnostics. 2020; 20;10(9):617





4. Kunc M. et al. *High expression of progesterone receptor may be an adverse prognostic factor in oestrogen receptor-negative/progesterone receptor-positive breast cancer: results of comprehensive re-evaluation of multi-institutional case series*. *Pathology*. 2022; 21;S0031-3025(21)00542-0

We wszystkich pracach Doktorant jest pierwszym autorem, zaś łączna wartość wskaźnika oddziaływania (IF) wynosi 23.983. Jest to wartość bardzo wysoka, rzadko obserwowana na tym etapie kariery naukowej. Łączna punktacja MNiSW wynosi zaś 350 punktów. Parametry te jednoznacznie wskazują na wysoką jakość prowadzonych badań oraz wagę uzyskanych wyników.

Analiza poszczególnych publikacji jasno dowodzi nie tylko dojrzałości w doborze tematyki prac badawczych, ale przede wszystkim konsekwencji działań zmierzających do uzyskania wyników na poziomie międzynarodowym

Praca pierwsza stanowi przegląd aktualnej wiedzy na temat epidemiologii i cech kliniczno – patologicznych charakteryzujących chorych na raka piersi o fenotypie ER-/PgR+. Dużą wartością tej pracy jest przedstawienie zagadnień związanych z patomorfologicznym i molekularnym podłożem braku ekspresji receptora estrogenowego w komórkach nowotworowych jak również jego wartości prognostycznej i predykcyjnej dla podejmowania decyzji terapeutycznych.

Praca druga, omawiając molekularne mechanizmy utraty ekspresji receptora progesteronowego (PgR) oraz rolę regulatorowych sekwencji miRNA w procesie transkrypcji, stanowi logiczną kontynuację wcześniejszych rozważań. W sposób jasny i zrozumiały, nie tylko dla biologa molekularnego, przedstawia zagadnienia mutacji obecnych w materiale genetycznym, modyfikacji epigenetycznych, regulacji procesu transkrypcji na poziomie oddziaływań mikroRNA oraz modyfikacji post-translacyjnych. Jasny i klarowny sposób przedstawienia zagadnień dowodzi gruntownej wiedzy Doktoranta z zakresu biologii molekularnej tak niezbędnej dla rozumienia podstaw stosowanych nowoczesnych terapii celowanych i właściwego ich doboru w codziennej praktyce klinicznej.

Praca trzecia oparta na przedstawionej wcześniej wiedzy teoretycznej podejmuje zagadnienie praktycznej oceny roli miRNA w procesie regulacji transkrypcji i translacji. Profil ekspresji miRNA oceniony został w materiale genetycznym izolowanym z archiwalnego materiału tkankowego pozyskanego od chorych z rozpoznaniem raka piersi o fenotypie ER+/PgR- lub ER-/PgR+. Łącznie analizom poddano 32 chore. Wyniki przeprowadzonych prac wykazały zwiększoną ekspresję sekwencji miR-30a-5p, miR-29c-3p oraz miR-141-3p w komórkach raka ER+/PgR- oraz miR-92a-3p i miR-424-5p w komórkach raka o fenotypie ER-/PgR+. Co ciekawe, sekwencje te charakteryzują się znanym związkiem z fenotypem raków potrójnie ujemnych. W pracy tej Doktorant potwierdził również związek wybranych miRNA ze statusem HER2. W mojej ocenie praca ta jest szczególnie interesująca, gdyż podejmuje bardzo nowatorski problem badawczy oraz co ważniejsze, dowodzi istotnej roli wybranych miRNA w procesie regulacji ekspresji receptorów hormonalnych. Wczesne wyniki prowadzonych prac dają również nadzieję na ich kliniczną implementację.

Praca czwarta dokonuje immunohistochemicznej walidacji rozpoznania raków piersi o fenotypie ER-/PgR+ w archiwalnym materiale tkankowym. Przedstawione w niej wyniki wskazują jednoznacznie, że rozbieżności w ocenie ekspresji receptora progesteronowego związane mogą być z rodzajem stosowanych przeciwciał oraz procedur immunohistochemicznych. Obserwacje te pozostają w zgodzie z wcześniej publikowanymi obserwacjami. Ponadto Doktorant wykazał, że w grupie raków ER-/PgR+/HER2(-) ekspresja





PgR w >20% komórek raka wiąże się z krótszym czasem przeżycia całkowitego. Obserwacja ta zmusza do zastanowienia się na zależnością między ekspresją receptorów steroidowych a przebiegiem klinicznym choroby.

Wnioski wyływające ze wszystkich czterech prac są inspirujące i bez wątplenia stanowić mogą bodziec dla dalszych prac badawczych. Co ważniejsze, prace te stanowią cenne źródło informacji dla lekarzy praktyków i przy głębszym przemyśleniu przedstawianych zagadnień nakazują zastanowić się nad różnymi aspektami terapii raka piersi o fenotypie ER-/PgR+.

Podsumowując, przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pana dr Michała Kunca stanowi dojrzałe i kompletne dzieło niosące duże wartości poznawcze. Praca powyższa spełnia również wszystkie wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych wg ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym z dnia 20 lipca 2018. Wnoszę do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarza medycyny Michała Kunca do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Mając na uwadze innowacyjność podjętego tematu badawczego, jakość uzyskanych wyników potwierdzoną w ich ogłoszeniu drukiem w periodykach medycznych o łącznej wartości wskaźnika oddziaływania (IF) 23.983 jak też dostrzeganą przeze mnie potencjalną implementację kliniczną rezultatów prowadzonych prac wnioskuję o wyróżnienie przez Radę Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego pracy doktorskiej lek.med. Michała Kunca.

Dr hab.n.med. Tomasz Kubiakowski, prof. UWM