

Łódź, 04.05.2022

Przewodnicząca Rady Nauk Medycznych
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Szanowna Pani Profesor

W załączeniu przesyłam recenzję rozprawy doktorskiej lek. Michała Janusza Kunca pod tytułem: „Analiza kliniczno-patologiczna i ocena profilu ekspresji mikroRNA raków piersi wykazujących ekspresję jednego receptora hormonalnego (ER+/PgR- i ER-/PgR+).

Uprzejmie dziękuję za zaszczyt recenzowania tak ambitnych dysertacji.

Serdecznie pozdrawiam

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Michała Janusza Kunca pod tytułem: „Analiza kliniczno-patologiczna i ocena profilu ekspresji mikroRNA raków piersi wykazujących ekspresję jednego receptora hormonalnego (ER+/PgR- i ER-/PgR+).

Temat pracy jest bardzo interesujący i nowoczesny. Aczkolwiek receptory hormonalne w raku piersi mają już bardzo długą historię, to odkrywamy je na nowo. Długo błędnie uważano, że ich niesymetryczna ekspresja może być wynikiem błędów oznaczeń. Tymczasem okazało się, że ta niesymetryczność jest następstwem określonych ścieżek molekularnych i ma znaczenie kliniczne. Niska ekspresja receptora progesteronowego okazała się być markerem „włączania się” się szlaków molekularnych innych niż aktywowane przez receptor estrogenowy i okazała się być ważnym czynnikiem rokowniczym, a także cechą łatwo identyfikującą większość raków z grupy luminalnych B (co ma konsekwencje terapeutyczne). Z kolei grupa ER-/PgR+ jest bardziej zagadkowa, gdyż ekspresja PgR jest teoretycznie mało prawdopodobna przy braku ER. Tymi ciekawymi przypadkami raków piersi bardzo starannie zajął się Doktorant.

Praca doktorska jest kompilacją czterech bardzo cennych publikacji, których Doktorant jest pierwszym autorem, z właściwie skondensowanym streszczeniem podanym w punktach typowych dla dysertacji.

Autor wskazał trzy cele, adekwatne do załączonych publikacji.

Pierwszy – to przegląd obecnego stanu wiedzy o problemie, czego realizacją są dwie prace przeglądowe, gdzie Doktorant jest pierwszym autorem:

1. Estrogen receptor-negative progesterone receptor-positive breast cancer – “Nobodys land” or just an artefact ? *Cancer Treatment Reviews* 2018, 67:78-87.
2. Lost but not least – novel insights into progesterone receptor loss in estrogen receptor positive breast cancer. *Cancers*, 2021, 13, 4775.

Drugi cel badań, to analiza profile ekspresji mikroRNA w raka piersi ER+/PgR- i ER-/PgR+. Doktorant podjął się badań w grupie przypadków w ośrodku w Gdańsku i z bazy z Węgier, z późniejszą walidacją na danych z The Cancer Genome Atlas. Uzasadnieniem dla tych badań jest poszukiwanie profili różnych lub podobnych do ustalonych w podstawowych typach molekularnych raków piersi. Wyniki badań Doktorant opublikował w pracy oryginalnej:

1. MicroRNA expression profile in single hormone receptor-positive breast cancers is mainly dependent on HER2 status. *Diagnostics* 2020, 10, 617.

Trzecim wskazanym celem była reewaluacja raków rozpoznanych wcześniej jako ER-/PgR+ i analiza ich cech kliniczno-patologicznych. Ten zakres obejmuje publikacja oryginalna:

1. 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* 2021.10.003, (doi.org/10.1016/j.pathol)

Rozdział "Materiał I metody" jest de facto krótkim opisem załączonych publikacji, zatem w recenzji zajmę się głównie nimi.

Publikacja "Estrogen receptor-negative progesterone receptor-positive breast cancer – "Nobodys land" or just an artefact ?" jest obszerną pracą przeglądową wydaną przez bardzo prestiżowe czasopismo *Cancer Treatment Reviews* (IF 12,11). Jest to bardzo dobrze napisana praca, staranna, godna polecenia. Kluczowe informacje z innych publikacji zostały zawarte w przejrzystej tabeli. Krytyczna analiza tych prac dowodzi, że grupa raków piersi ER(-)/PgR(+) rzeczywiście istnieje i zazwyczaj jest wiązana z gorszym rokowaniem od raków luminalnych A i B. Co ciekawe, część tych raków odpowiada na leczenie tamoxifenem, co może być wiązane ze stosunkiem izoform PgR (A i B).

Publikacja dotyka współczesnego, atrakcyjnego badawczo obszaru, jest stworzona bez zarzutu, a o jej jakości świadczy czasopismo, gdzie się ukazała.

Kolejna publikacja przeglądowa „Lost but not least – novel insights into progesterone receptor loss in estrogen receptor positive breast cancer” ukazała się w *Cancers* (IF 6.64). Dotyka nieco lepiej poznanego obszaru związanego z rakami ER(+)/PgR(-), bliskiego moim zainteresowaniom. Autor sprawnie opisuje możliwe mechanizmy molekularne braku receptora progesteronowego, wyłuskując z bardzo licznych prac kluczowe informacje. Opisuje częstą sytuację kliniczną utraty PgR w nawrocie lub przerzutach. Omawia profile genetyczne tych raków, zwracając uwagę na ich różnorodność. Bardzo ciekawie i w zwarty sposób Autor analizuje znaczenie biologiczne utraty PgR w rakach piersi i wtórne mechanizmy, które mogą temu towarzyszyć. Ta publikacja, podobnie jak poprzednia, jest wzorowa i godna polecenia osobom, chcącym zapoznać się z problemem.

Kolejna publikacja to praca oryginalna - „MicroRNA expression profile in single hormone receptor-positive breast cancers is mainly dependent on HER2 status” opublikowana w *Diagnostics* (IF 3,7). Autorzy zbadali profile microRNA w 18 rakach ER(+)/PgR(-) i 18 ER(-)/PgR(+), stosując nCounter Analysis System (NanoString), walidując wyniki w *The Cancer Genome Atlas*. Raki ER(+)/PgR(-) miały profile typowe dla raków

luminalnych, podczas gdy raki ER(-)/Pgr(+) przypominały raki typu podstawnego. Status HER2 najsilniej modulował ekspresję mikro RNA.

Praca jest bardzo nowoczesna, angażuje zaawansowane techniki badawcze, wnosi nowe informacje do wiedzy.

Kolejna publikacja to „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.”, która ukazała się w *Pathology* (IF 5.3). Jest to praca oryginalna, w mojej opinii najważniejsza w przedstawionym cyklu. Materiał pochodzi z 11 ośrodków. Odnosi się do grupy raków ER(-)/Pgr(+), i analizuje te raki immunohistochemicznie. Autorzy zastosowali trzy przeciwciała przeciw ER i dwa przeciwciała przeciw PgR, co pozwoliło z dużą pewnością określić 76 przypadków jako ER(-)/Pgr(+) – z trzema ujemnymi odczynami ER i co najmniej jednym dodatnim z PgR. Autorzy wykazali przy tym, że stosowane przeciwciała miało duży wpływ na uzyskany wynik odczynu. Ewidentnym odkryciem naukowym jest wykazanie, że rokowanie u tych chorych jest silnie związane z liczbą komórek wykazujących ekspresję PgR, co może mieć implikacje praktyczne.

Praca jest doskonała – sformułowano ciekawą i nową koncepcję badawczą, zgromadzono rzadki materiał z licznych ośrodków i stosunkowo prostymi metodami osiągnięto istotne i nowe informacje naukowe.

Rozprawę doktorską lek. Michała Janusza Kunca pod tytułem: „Analiza kliniczno-patologiczna i ocena profilu ekspresji mikroRNA raków piersi wykazujących ekspresję jednego receptora hormonalnego (ER+/PgR- i ER-/PgR+) oceniam jako bardzo dobrą, dobrze zaplanowaną i zrealizowaną, wnoszącą ciekawe wyniki naukowe. Operuje na aktualnych tematach badawczych i odpowiada na nowe pytania. Operuje zarówno bardzo nowoczesnymi technikami, jak i umiejętnie korzysta z prostszych technik. Przedstawiony cykl cennych publikacji stanowi bardzo spójną całość.

Moja recenzja jest jednoznacznie pozytywna i wnoszę o dalsze procedowanie przewodu doktorskiego. Nie wnoszę żadnych uwag. Sądzę ponadto, że oparcie pracy doktorskiej o opublikowane, bardzo wartościowe i nowoczesne publikacje w czasopiśmie z wysokim IF, uzasadnia wystąpienie o wyróżnienie tej pracy przez Radę Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku