



Śląski Uniwersytet
Medyczny w Katowicach

RN-BF 4000.2.2019

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
BIURO RPN/16.226/2023
RADY DYSCIPLINY NAUKI FARMACEUTYCZNE

Podpis *Foralewska* 18.09.2023

Znak: FTS/0723/206 /2023

Sosnowiec / 11-09 -2023 r.

75
LAT

Śląski Uniwersytet
Medyczny w Katowicach

Wydział Nauk
Farmaceutycznych
w Sosnowcu

Zakład Technologii
Środków Leczniczych

41-200, Sosnowiec
ul. Jedności 8
www.sum.edu.pl

KIEROWNIK Zakładu
dr hab. n. farm.
Anna Rzepecka-Stojko
tel.: (+ 48 32) 364 11 81

annastojko@sum.edu.pl
technologia@sum.edu.pl



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Kamili Boszkiewicz pod tytułem „Wpływ wybranych ksenoestrogenów i hiperglikemii na aktywność inhibitorów aromatazy w badaniach modelowych *in vitro*” w dziedzinie nauki medycznej i nauki o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutycznej.

Przedstawiona mi do recenzji praca Pani mgr Kamili Boszkiewicz stanowi powiązany tematycznie cykl czterech prac / trzech oryginalnych oraz jednej pogładowej/ w których Doktorantka jest pierwszym autorem o sumarycznym współczynniku oddziaływania IF równym 13,571 oraz punktacji MEiN – 480.

Dane zebrane w 185 krajach przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wskazują, że choroby nowotworowe są drugą przyczyną śmierci na świecie. W 2018 roku z powodu nowotworów zmarło blisko 9,6 miliona ludzi, a u ponad 18 milionów zdiagnozowano chorobę nowotworową. Według statystyk najczęściej rozpoznawanymi u obu płci są nowotwory płuc, piersi, jelita grubego, prostaty oraz żołądka. Najczęściej zdiagnozowanymi nowotworami u kobiet są nowotwory piersi, jelita grubego, płuc, szyjki macicy oraz tarczycy. Rak piersi jest przyczyną największej liczby zgonów. Stanowi on ponad 1,5 miliona przypadków, a co za tym idzie powoduje ponad 40000 zgonów rocznie. Jest to około 23% wszystkich zachorowań i około 14% zgonów wśród kobiet. Najczęściej chorują kobiety mieszkające w krajach wysoko rozwiniętych, co ma ścisły związek z czynnikami ryzyka. Z danych zebranych przez Global Surveillance of Trends in Cancer Survival na rzecz programu Concorde-3 wynika, że w Stanach Zjednoczonych i Europie Zachodniej pięcioletnie przeżycie u kobiet z rozpoznaniem rakiem piersi uzyskuje się u 80-90% chorych, natomiast w Polsce w 2014 r. było to

76,5%. Odsetek ten w porównaniu do 2000 r. zwiększył się z 71,3 % o ponad 5 punktów procentowych.

Recenzowana dysertacja doktorska jest spójnym tekstem zawartym na 55 stronach maszynopisu opartym na cyklu 4 komplementarnych prac pełnotekstowych opublikowanych w recenzowanych czasopismach takich jak: *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, *Journal of Clinical Medicine*, *Cancers*, *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research* /praca przyjęta do druku/. Badania naukowe oraz opracowanie manuskryptu zostało dokonane pod opieką promotorską Pani prof. dr hab. Agnieszki Piwowar Kierownik Katedry i Zakładu Toksykologii, Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Już ten fakt gwarantuje wysoki poziom merytoryczny przedstawionej mi do oceny rozprawy doktorskiej.

Pod względem formalnym praca spełnia wymagania stawiane tego typu opracowaniom. Układ pracy, kolejność rozdziałów, merytoryczna zawartość rozdziałów nie budzą żadnych wątpliwości recenzenta.

W rozdziale Wprowadzenie autorka przeprowadziła analizę epidemiologiczną w zakresie zachorowalności jak i przeżywalności w populacji kobiet dotkniętych chorobą nowotworową. Bardzo istotnym wątkiem tego rozdziału jest dokładna charakterystyka histologiczna jak i prognostyczna różnorodnych postaci raka piersi, co w znaczący sposób ułatwia czytelnikowi zrozumienie tej patologii. Opis zasad terapii ze szczególnym uwzględnieniem hormonoterapii przybliży nas do celu badań.

W rozdziale Cel badań autorka w sposób precyzyjny określa cztery główne cele jakie ma zamiar osiągnąć poprzez realizację prawidłowo opracowanego planu badawczego. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, iż wzajemne interakcje metaloestrogenów, inhibitorów aromatazy oraz hiperglikemii nie były dotychczas badane i analizowane, co sprawia, iż zagadnienia te mają znaczący aspekt poznawczy. Zidentyfikowanie możliwych interakcji pomiędzy AI a obecnymi w środowisku metaloestrogenami, może wpłynąć pozytywnie na skuteczność i bezpieczeństwo terapii hormonozależnego raka piersi, dzięki wdrożeniu odpowiednich działań prewencyjnych.

W rozdziale Materiał i metody opisane zostały procedury badawcze, które zostały wykorzystane w naukowych dociekaniach Autorki, z odniesieniem do ich szczegółowych opisów zawartych w załączonych publikacjach.

W kolejnym rozdziale zostały wyczerpująco omówione publikacje składające się na cykl stanowiący przedmiot dysertacji doktorskiej.

Pierwsza publikacja pt.: *The impact of xenoestrogens on effectiveness of treatment for hormone-dependent breast cancer - current state of knowledge and perspectives for research* jest pracą przeglądową. Autorzy przeprowadzili analizę aktualnego stanu wiedzy na temat interakcji ksenoestrogenów z lekami stosowanymi w terapii hormonozależnego raka piersi. W opinii recenzenta praca ta była swoistym drogowskazem do podjęcia dalszych badań.

Druga wchodząca w skład cyklu publikacji praca pt.: *Aromatase Inhibitors and Risk of Metabolic and Cardiovascular Adverse Effects in Breast Cancer Patients-A Systematic Review Meta-Analysis* to przegląd systematyczny oraz metaanaliza. Celem tego opracowania była ocena profilu bezpieczeństwa inhibitorów aromatazy, stosowanych w leczeniu hormonozależnego raka piersi u pacjentek po menopauzie, ze szczególnym uwzględnieniem działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz metabolicznych, takich jak hiperglikemia, zwiększenie masy ciała, czy dyslipidemia. W podsumowaniu Autorka dochodzi do wniosku iż, dokonany przegląd systematyczny i metaanaliza stanowią cenne uzupełnienie wiedzy na temat działań niepożądanych inhibitorów aromatazy. Wyniki wskazują na zwiększone ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w czasie stosowania inhibitorów aromatazy zamiast tamoksyfenu, jest to jednak spowodowane w większej mierze kardioprotekcyjnym działaniem tamoksyfenu niż kardiotoxycznością inhibitorów aromatazy.

Trzecia publikacja pt.: *The Effect of Metalloestrogens on the Effectiveness of Aromatase Inhibitors in a Hormone-Dependent Breast Cancer Cell Model* jest pracą oryginalną. W niniejszej publikacji przeprowadzono ocenę wpływu wybranych metaloestrogenów - jonów metali Cr^{3+} i Al^{3+} na efektywność steroidowego (eksemestan) i niesteroidowego (letrozol) inhibitora aromatazy w modelu komórkowym hormonozależnego raka piersi w warunkach normoglikemii. Przeprowadzone badania doprowadziły do postawienia tezy, że badane metaloestrogeny – jony Cr^{3+} i Al^{3+} mogą w warunkach normoglikemii zmniejszać efektywność inhibitorów aromatazy. Obniżenie skuteczności działania leków było obserwowane jako zwiększenie żywotności komórek nowotworowych oraz zmniejszenie ich wrażliwości na

apoptozę. Autorzy podkreślają, że wyniki tych badań wskazują, na konieczność dalszego zgłębiania tego problemu.

Czwarta w cyklu publikacja pt.: *High glucose reduces anti-tumor activity of aromatase inhibitors in a hormone-dependent breast cancer cell model* to praca oryginalna. Przedmiotem badań była ocena, czy metaloestrogeny – jony metali Cr^{3+} i Al^{3+} zmniejszają skuteczność inhibitorów aromatazy w modelu hormonozależnego raka piersi w warunkach hiperglikemii. Autorka wykazuje, że skuteczność inhibitorów aromatazy może zostać zmniejszona w wyniku interakcji z metaloestrogenami, czego nie zaobserwowano w warunkach hiperglikemii. Podkreślono, że aktywność inhibitorów aromatazy w obecności wysokich stężeń glukozy była znacznie niższa, niezależnie od kombinacji z metaloestrogenami, co wskazuje na kluczową rolę hiperglikemii w osłabianiu ich aktywności.

Kolejny rozdział to Podsumowanie i wnioski. W opinii recenzenta ten fragment opracowania powinien zawierać syntetyczne ujęcie stwierdzeń, a ich opisowy choć wypunktowany charakter nieco zaciemnia obraz dokonań naukowych. Niemniej, w tej części dysertacji zostały zawarte odpowiedzi na wszystkie założenia postawione w celu pracy.

Rozdział Bibliografia zawiera 81 pozycji literatury i wszystkie zostały opublikowane po roku 2000, co wskazuje na aktualność podjętego tematu. Na poparcie tej tezy należy podkreślić, iż 21 z nich zostało opublikowanych w latach 2020 do 2023. Znajomość zagadnień badawczych przez Doktorantkę jest mocno osadzona w aktualnej literaturze fachowej.

Z obowiązku recenzenta muszę zwrócić uwagę na kilka aspektów, które w mojej opinii wymagają pewnej korekty. W tytule opracowanej dysertacji doszło do pewnej rozbieżności pomiędzy tytułem polskim i angielskim. W mojej opinii Autorka pomyłkowo jako tytuł angielski doktoratu wprowadziła zmodyfikowany tytuł trzeciej publikacji załączonej do cyklu. Nieliczne błędy literowe i interpunkcyjne w żadnym stopniu nie umniejszają dużej wartości merytorycznej pracy.

Podsumowując, Pani mgr Kamila Boszkiewicz przedstawiła do oceny prawidłowo zaplanowany i przeprowadzony cykl badawczy prezentowany w czterech recenzowanych publikacjach. Wyniki jej dokonań są bardzo obiecujące i gorąco zachęcam do ich kontynuacji i dalszego rozwoju naukowego. Uważam, iż praca ma wybitnie aplikacyjny charakter i jest bardzo wartościowym opracowaniem, zarówno pod względem poznawczym jak i praktycznym.

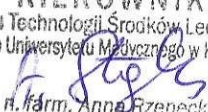
W oparciu o powyższe stwierdzam, iż przedłożona mi do oceny **rozprawa doktorska Pani mgr Kamili Boszkiewicz** spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1 i 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018r Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r poz. 1668 ze zm.) i wnoszę do wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie rozprawy mgr Kamili Boszkiewicz do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora.

Jednocześnie w oparciu o wartość poznawczą i doniosłość naukową przeprowadzonych badań wnoszę o wyróżnienie recenzowanej dysertacji.

Z poważaniem

dr hab. n. farm. Anna Rzepecka-Stojko

Sosnowiec, 11.09.2023

KIEROWNIK
Zakładu Technologii Środków Leczniczych
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

dr hab. n. farm. Anna Rzepecka-Stojko