

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Adama Kiljańczyka

pt.: „Stężenie ołowiu oraz jodu we krwi jako markery ryzyka raków u nosicielek mutacji w genie *BRCA1*” w związku z powierzeniem obowiązku recenzenta przez Radę Naukową Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Rozprawa doktorska lek. Adama Kiljańczyka z USK-1 w Szczecinie powstała w Zakładzie Genetyki i Patomorfologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Jana Lubińskiego. Rozprawa została przygotowana na podstawie dwóch publikacji w formie zalecanej dla prac promocyjnych i obejmuje łącznie z oświadczeniami 109 stron.

Publikacje wchodzące w skład rozprawy:

- 1) **Kiljańczyk A**, Matuszczak M, Marciniak W, Derkacz R, Stempa K, Baszuk P, Bryskiewicz M, Lubiński K, Cybulski C, Dębniak T, Gronwald J, Huzarski T, Lener MR, Jakubowska A, Szwiec M, Stawicka-Niełacna M, Godlewski D, Prusaczyk A, Jasiewicz A, Kluz T, Tomiczek-Szwiec J, Kilar-Kobierzycka E, Siołek M, Wiśniowski R, Posmyk R, Jarkiewicz-Tretyn J, Sun P, Scott RJ, Narod SA, Lubiński J. *Blood Lead Level as Marker of Increased Risk of Ovarian Cancer in BRCA1 Carriers. Nutrients.* 2024 Apr 30;16(9):1370. doi: 10.3390/nu16091370. 140 pkt. ministerialnych, IF 4,8.
- 2) **Kiljańczyk A**, Matuszczak M, Marciniak W, Derkacz R, Stempa K, Baszuk P, Bryskiewicz M, Cybulski C, Dębniak T, Gronwald J, Huzarski T, Lener MR, Jakubowska A, Cheriyan A, Szwiec M, Stawicka-Niełacna M, Godlewski D, Prusaczyk A, Jasiewicz A, Kluz T, Tomiczek-Szwiec J, Kilar-Kobierzycka E, Siołek M, Wiśniowski R, Posmyk R, Jarkiewicz-Tretyn J, Sun P, Scott RJ, Narod SA, Lubiński J. *Blood Iodine as a Potential Marker of the Risk of Cancer in BRCA1 Carriers. Nutrients.* 2024 Jun 6;16(11):1788. doi: 10.3390/nu16111788. 140 pkt. ministerialnych, IF 4,8.

Doktorant, lek. Adam Kiljańczyk jest pierwszym autorem obydwu prac, łączny współczynnik oddziaływania IF wynosi 9,6, a liczba punktów ministerialnych 280, co jest znaczącym osiągnięciem. Recenzent uznaje niniejszą rozprawę za bardzo dobrą, stanowiącą kontynuację tematyki realizowanej przez Autora w zespole, który od wielu lat zajmuje się badaniem wpływu różnych pierwiastków, w tym metali ciężkich na występowanie nowotworów.

Problematyka przedstawiana przez lek. Adama Kiljańczyka jest mi znana, ponieważ zespół prof. dr hab. Jana Lubińskiego od lat specjalizuje się w poszukiwaniu zależności między wybranymi pierwiastkami, głównie metalami a ryzykiem wystąpienia nowotworów. Miałem

możność śledzić aktywność Zespołu na licznych konferencjach oraz podczas obron wielu rozpraw doktorskich z tego zakresu. Również tematyka nowotworów, ze szczególnym uwzględnieniem mutacji w genie *BRCA1* jest mi bliska. Rozprawa oparta jest na wynikach uzyskanych podczas realizacji programu „Regionalna Inicjatywa Doskonałości” Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego na lata 2019-2022 (numer grantu 002/RID/2018/19) oraz wsparcia z międzynarodowych organizacji *Peter Gilgan Foundation Tour de Bleu* i *Estée Lauder Companies*.

W publikacji dotyczącej oceny zależności między poziomem ołowiu we krwi a zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi i jajnika u nosicielek mutacji w genie *BRCA1*, Doktorant wskazał na konieczność oceny wpływu rakotwórczych czynników środowiskowych na rozwój raka jajnika oraz możliwości detoksykacji. Badaniami objęto grupę 989 nosicielek mutacji *BRCA1* poddanych badaniom genetycznym na Pomorskim Uniwersytecie Medycznym. Poziom ołowiu we krwi oznaczano za pomocą spektrometrii mas z plazmą indukcyjnie sprzężoną (ICP-MS). Doktorant zaobserwował podwyższony poziom ołowiu we krwi ($>13,6 \mu\text{g/L}$) u pacjentek ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka jajnika (analiza jednoczynnikowa: HR = 3,33; 95% CI: 1,23-9,00; $p = 0,02$; analiza wieloczynnikowa: HR = 2,10; 95% CI: 0,73-6,01; $p = 0,17$). Natomiast w przypadku raka piersi nie zaobserwował istotnej korelacji wzrostu ryzyka. Publikacja ukazała się w *Nutrients* 30 kwietnia br., była już cytowana pięciokrotnie (wg WoS), 140 pkt. ministerialnych, IF 4,8. Autorzy złożyli wniosek patentowy do Urzędu Patentowego Rzeczypospolitej Polskiej nr P.446899.

W drugiej pracy stanowiącej podstawę rozprawy doktorskiej Doktorant analizował w kohorcie 989 nosicielek mutacji genu *BRCA1* poziom jodu we krwi w odniesieniu do ryzyka zachorowania na raka piersi i jajnika. Wykorzystując spektrometrię mas z plazmą indukcyjnie sprzężoną (ICP-MS), określono poziom jodu we krwi i zaobserwowano negatywny związek z ryzykiem raka piersi, ze znacznie niższym ryzykiem obserwowanym w kwartylu 4 (jod $> 38,0 \mu\text{g/l}$) w porównaniu z kwartylem 1 (jod $< 30 \mu\text{g/l}$) (HR = 0,49; 95% CI: 0,27-0,87; $p = 0,01$). Z kolei w przypadku raka jajnika można oczekiwać zwiększenia ryzyka wraz ze wzrostem poziomu jodu (HR = 1,91; 95% CI: 0,64-5,67; $p = 0,25$). Nie stwierdzono istotnego związku między poziomem jodu a ogólnym ryzykiem raka. Doktorant wskazał na potencjalne znaczenie jodu w zmniejszaniu ryzyka raka piersi u nosicielek *BRCA1* po profilaktycznej ooforektomii. Praca została opublikowana w *Nutrients* 6 czerwca br., była cytowana jednokrotnie (wg WoS), 140 pkt. ministerialnych, IF 4,8. Autorzy złożyli wniosek patentowy do Urzędu Patentowego Rzeczypospolitej Polskiej nr P.447790.

Rozprawa doktorska zawiera główne elementy wchodzące w skład typowej pracy promocyjnej i obejmuje: spis treści, wykaz stosowanych skrótów, notę informacyjną, wstęp, cel pracy, materiały i metody, wyniki, dyskusję, podsumowanie wyników, wnioski, publikacje będące podstawą rozprawy, suplement, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo oraz oświadczenia współautorów publikacji. Jest to układ wystarczający do przygotowania recenzji rozprawy.

Cel rozprawy doktorskiej został przedstawiony bardzo zwięźle w formie stwierdzenia czy stężenie ołowiu oraz jodu we krwi mogą być wykorzystane jako markery ryzyka raków u nosicielek mutacji w genie *BRCA1*. Cel rozprawy uważam za bardzo ambitny. Doktorant lek. Adam Kiljańczyk bardzo syntetycznie przedstawił poszczególne elementy rozprawy wzbogacając informacje zawarte w publikacjach będących podstawą rozprawy.

Lek. Adam Kiljańczyk podsumował, że stężenie ołowiu we krwi powyżej 13,6 µg/L może być związane ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka jajnika, natomiast stężenie jodu powyżej 38 µg/L może wiązać się ze zmniejszonym ryzykiem zachorowania na raka piersi. Doktorant przedstawił dwa uogólnione i daleko idące wnioski wskazując, że modyfikatory objawiające się stężeniami pierwiastków we krwi mają silniejszy wpływ u nosicielek mutacji w genie *BRCA1* na zwiększenie ryzyka zachorowania na raka jajnika niż raka piersi z wyjątkiem poziomu jodu. Sugeruje ponadto potrzebę dalszych badań korelacji stężeń pierwiastków jako potencjalnych markerów ryzyka zachorowania na nowotwory oraz opracowania suplementów lub diety. Są to wnioski bardzo ambitne. Podsumowanie oraz wnioski są zgodne z celem rozprawy.

W nadchodzącym roku minie 20 lat od rozpoczęcia badań mutacji *BRCA1* w Polsce. W tym okresie ośrodek szczeciński przyczynił się do rozwoju profilaktyki i w związku z rocznicą pojawi się możliwość podsumowania badań. Na pewno zwiększyły się możliwości diagnostyczne, liczba badań przesiewowych nosicielek, jednak one nie mają bezpośredniego przełożenia na ryzyko wystąpienia raka. W rozprawie doktorskiej, szczególnie we wstępie, Autor przedstawia wiele wcześniejszych aspektów dotyczących raka piersi i jajnika, jednakże nie wiąże ich bezpośrednio z oznaczeniami poziomu pierwiastków, które były wcześniej analizowane. Badania wykonane dla ołowiu i jodu w niniejszej pracy wskazują na dużą wartość aplikacyjną prowadzonych badań. Również w przyszłości należy oczekiwać oznaczeń pierwiastków ze względu na rozwój technologii określania składu pierwiastkowego organizmów. Jakie oznaczenia innych pierwiastków można włączyć do badań nowotworów? Czy nastał już czas łączenia wyników badań w postaci metaanaliz? Czy okres półtrwania pierwiastków może mieć znaczenie dla ich oddziaływania na komórki nowotworowe? Tablica

Mendelejewa ciągle się rozszerza o nowe pierwiastki żyjące tylko przez ułamki sekund i dlatego dla recenzenta istotne są takie, które mogą wpływać na biologię komórki nowotworowej.

Wniosek końcowy. Zwracam się do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lek. Adamowi Kiljańczykowi. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.).

Ze względu na opracowanie bardzo szerokiej problematyki związanej z określaniem stężeń ołowiu i jodu jako potencjalnych markerów ryzyka wystąpienia raka piersi i jajnika u nosicielek mutacji *BRCA1*, zgłaszam wniosek o wyróżnienie rozprawy *summa cum laude*. Rozprawa spełnia kryteria regulaminowe, opublikowanie wyników rozprawy w czasopismach z IF o szerokim międzynarodowym zasięgu: 1) **Kiljańczyk A**, Matuszczak M, Marciniak W, Derkacz R, Stempa K, Baszuk P, Bryśkiewicz M, Lubiński K, Cybulski C, Dębniak T, Gronwald J, Huzarski T, Lener MR, Jakubowska A, Szwiec M, Stawicka-Niełacna M, Godlewski D, Prusaczyk A, Jasiewicz A, Kluz T, Tomiczek-Szwiec J, Kilar-Kobierzycka E, Siołek M, Wiśniowski R, Posmyk R, Jarkiewicz-Tretyn J, Sun P, Scott RJ, Narod SA, Lubiński J. *Blood Lead Level as Marker of Increased Risk of Ovarian Cancer in BRCA1 Carriers. Nutrients*. 2024 Apr 30;16(9):1370. doi: 10.3390/nu16091370. 140 pkt. ministerialnych, IF 4,8. 2) **Kiljańczyk A**, Matuszczak M, Marciniak W, Derkacz R, Stempa K, Baszuk P, Bryśkiewicz M, Cybulski C, Dębniak T, Gronwald J, Huzarski T, Lener MR, Jakubowska A, Cheriyan A, Szwiec M, Stawicka-Niełacna M, Godlewski D, Prusaczyk A, Jasiewicz A, Kluz T, Tomiczek-Szwiec J, Kilar-Kobierzycka E, Siołek M, Wiśniowski R, Posmyk R, Jarkiewicz-Tretyn J, Sun P, Scott RJ, Narod SA, Lubiński J. *Blood Iodine as a Potential Marker of the Risk of Cancer in BRCA1 Carriers. Nutrients*. 2024 Jun 6;16(11):1788. doi: 10.3390/nu16111788. 140 pkt. ministerialnych, IF 4,8. Lek. Adam Kiljańczyk jest pierwszym autorem obydwu prac, łączny współczynnik oddziaływania IF wynosi 9,6, a liczba punktów ministerialnych 280, co uważam za bardzo duże osiągnięcie uzasadniające wniosek o wyróżnienie rozprawy *summa cum laude*. Na uwagę zasługuje również fakt, że powyższe prace były już kilkakrotnie cytowane, mimo publikowania ich w 2024 r.


Prof. dr hab. n. med. Ryszard Słomski

Poznań, 15.11.2024 r.