



**UNIwersytet Medyczny w Białymstoku**  
**Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej**  
**Zakład Analizy i Bioanalizy Leków**  
**15-222 Białystok, ul. Adama Mickiewicza 2d**  
**Tel: (85)7485735**

---

Białystok, 12.02.2019

**OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ**

Pani mgr farm. Agaty Światły-Błaszkiwicz

pt.: „Wybrane strategie proteomiczne w poszukiwaniu wskaźników chorób  
nowotworowych układu płciowego”

wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. Zenona J. Kokota

w Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Analitycznej

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Rak jajnika jest czwartą przyczyną śmierci kobiet z powodu nowotworów. Wysoki wskaźnik śmiertelności wynika w większości przypadków z późnej diagnozy. Ze względu na bezobjawowy przebieg, nowotwory te są często diagnozowane kiedy doszło już do rozległych przerzutów w obrębie jamy brzusznej. Ponadto, u znaczącego odsetka kobiet z zaawansowanym rakiem jajnika, pomimo złożonych metod terapeutycznych dochodzi do nawrotu choroby po 18 miesiącach od zakończenia leczenia. Dlatego konieczne jest poszukiwanie nowych, wczesnych markerów tej choroby, kiedy podjęcie leczenia daje dużą szansę na pełne wyleczenie. Badania zawarte w rozprawie doktorskiej wpisują się w ten ważny nurt badań biomedycznych. Doktorantka podjęła próbę analizy peptydów i białek proangiogennych w surowicy krwi u pacjentek ze zdiagnozowanym guzem jajnika w celu identyfikacji czynników o potencjalnym zastosowaniu w diagnostyce oraz w monitorowaniu progresji tej grupy chorób nowotworowych.

Rozprawę doktorską mgr Agaty Światły-Błaszkiwicz pt. „Wybrane strategie proteomiczne w poszukiwaniu wskaźników chorób nowotworowych układu płciowego” stanowią trzy publikacje doświadczalne i jedna praca pogładowa. Prace opublikowane zostały w latach 2017-2018. W trzech Doktorantka jest pierwszym autorem w jednej drugiej. Jak wynika z załączonych oświadczeń współautorów w przygotowaniu wszystkich prac



**UNIwersytet Medyczny w Białymstoku**  
**Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej**  
**Zakład Analizy i Bioanalizy Leków**  
**15-222 Białystok, ul. Adama Mickiewicza 2d**  
**Tel: (85)7485735**

---

Doktorantka pełniła rolę dominującą. Wyniki badań zawarte w rozprawie doktorskiej Autorka prezentowała także na 7 konferencjach naukowych. Łączny współczynnik wpływu IF wyodrębnionych prac wynosi 13,029, punktacja MNiSW 115.

Rozprawa ma układ pracy eksperymentalnej. Liczy 122 strony i jest podzielona na 10 rozdziałów. W rozdziale pierwszym opisano sylwetkę naukową Doktorantki. Mgr Agata Światły-Błaszczewicz jest absolwentką kierunku Farmacja na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, który ukończyła w 2015 roku. W tym samym roku rozpoczęła pracę na stanowisku asystenta w Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Analitycznej. W trakcie pracy odbyła szereg szkoleń z zakresu obsługi spektrometrów mas oraz zastosowania statystyki w badaniach medycznych. Ukończyła ponadto Studia Podyplomowe Klinicznych i Biomedycznych Badań Naukowych. Pani Magister była wykonawcą w czterech grantach przyznanych przez NCN oraz kierowała dwoma grantami uczelnianymi. Jej dotychczasowy dorobek obejmuje 11 publikacji i 1 monografię, o sumarycznym współczynniku wpływu  $IF=24,167$ , punktacji MNiSW 255. Jej dorobek obejmuje ponadto 17 prac przedstawionych na zjazdach naukowych w kraju i za granicą. Dorobek naukowy Doktorantki został wyróżniony Nagrodą Zespołową Rektora Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz przyznaniem stypendium doktorskiego. Przedstawione dane wskazują, iż mimo krótkiego stażu zawodowego Pani Magister jest doświadczonym badaczem o znaczącym dorobku publikacyjnym.

W rozdziale drugim wymienione są prace stanowiące rozprawę doktorską oraz tytuły wystąpień na konferencjach krajowych i zagranicznych dotyczących badań zawartych w rozprawie. Rozdział trzeci stanowią publikacje stanowiące treść rozprawy. Pierwsza publikacja to praca poglądowa zawierająca przegląd piśmiennictwa na temat strategii proteomicznych stosowanych w badaniach na rakiem jajnika. W pracy tej szczegółowo przedstawiono podejścia analityczne wykorzystujące spektrometrię mas. Autorzy opisali w niej również osiągnięcia z zakresu zastosowania proteomiki klinicznej w charakterystyce raka jajnika, jak również wyzwania i ograniczenia opisanych metod. Pierwsze zadanie badawcze obejmowało oznaczenie 16 białek proangiogennych w tym czynników wzrostu, hormonów,



**UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU**  
**Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej**  
**Zakład Analizy i Bioanalizy Leków**  
**15-222 Białystok, ul. Adama Mickiewicza 2d**  
**Tel: (85)7485735**

---

receptorów oraz cytokin metodą immunologiczną (test Luminex). Uzyskane wyniki poddane analizie statystycznej wykazały, iż optymalne właściwości diagnostyczne wykazuje osteopontyna. Doktorantka wskazuje, iż pomimo braku specyficzności marker ten w kombinacji z obecnie stosowanymi CA125 oraz HE4 może być przydatny w diagnostyce raka jajnika. Uzyskane wyniki pozwoliły ponadto na opracowanie wielomarkerowego testu raka jajnika opartego o 6 białek uczestniczących w angiogenezie. Kolejną strategię charakterystyki proteomicznej raka jajnika stanowiło profilowanie białkowo-peptydowe przy użyciu techniki MALDI-TOF. Strategia ta pozwoliła Doktorantce wytypować cztery białka odgrywające ważną rolę w patomechanizmie raka jajnika oraz mogące służyć jako potencjalne markery tego nowotworu: dopełniacz C3, kininogen, prealbumina oraz inhibitor inter-alfa-trypsyny. W kolejnym etapie badań mgr A. Świątły-Błaszkiwicz zastosowała analizę próbek surowicy wykorzystując znakowanie izobaryczne peptydów. Analiza matrycy za pomocą MALDI-TOF/TOF, walidacji zewnętrznej oraz ilościowego testu immunoenzymatycznego potwierdziła u pacjentek z rakiem jajnika zmiany w ekspresji: białka C-reaktywnego, hemopeksyny, transferyny, albuminy oraz amyloidu A1. Przedstawione prace wskazują, iż Doktorantka posiada szeroką wiedzę teoretyczną dotyczącą analizy proteomicznej oraz duże umiejętności praktyczne w zakresie posługiwania się nowoczesnymi technikami analitycznymi oraz statystycznymi stosowanymi w proteomice klinicznej.

W rozdziale czwartym Doktorantka przedstawiła teoretyczne podstawy realizowanych badań. Scharakteryzowała strategie analityczne wykorzystywane w proteomice klinicznej: testy immunologiczne oraz metody wykorzystujące spektrometrię mas. Omówiła wykorzystaną do badań przedstawionych w rozprawie strategię „bottom-up”. Doktorantka przedstawiła także zagadnienia związane z epidemiologią oraz diagnostyką raka jajnika. Jeden z podrozdziałów poświęciła zastosowaniu technik proteomicznych w diagnostyce tego nowotworu.

Rozdział piąty stanowi opis celu pracy. Doktorantka wskazuje, że celem badań realizowanych w ramach rozprawy było opracowanie i wdrożenie metod oceny proteomicznej chorób nowotworowych układu płciowego z wykorzystaniem nowoczesnych



**UNIwersytet Medyczny w Białymstoku**  
**Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej**  
**Zakład Analizy i Bioanalizy Leków**  
**15-222 Białystok, ul. Adama Mickiewicza 2d**  
**Tel: (85)7485735**

---

metod analitycznych: spektrometrii mas MALDI-TOF sprzężonej z chromatografią cieczową (nanoLC-Maldi-TOF/TOF MS/MS), technologii Luminex (Bio-Plex MAGPIX) oraz zaawansowane metody chemometryczne (Statistica, ClinPro Tools, MetaboAnalyst). Z uwagi na rosnącą zapadalność na ten typ nowotworu zaproponowany przez Doktorantkę cel badawczy jest bardzo aktualny. Cel pracy jest przedstawiony w sposób jasny i precyzyjny. Zaproponowane przez Doktorantkę badania nad identyfikacją markerów nowotworów jajnika uważam za uzasadnione i niezwykle przydatne zarówno z poznawczego jak i praktycznego punktu widzenia.

W kolejnych rozdziałach 6 i 7 Doktorantka dokonała spójnego omówienia metod zastosowanych w badaniach oraz dokonała dyskusji przeprowadzonych badań. Mgr Agata Świątły-Błaszkiwicz wykazała doskonałą umiejętność syntetycznej i wyważonej oceny wykonanych badań zawartych w trzech publikacjach. Sposób napisania dyskusji wskazuje na dobre przygotowania merytoryczne Doktorantki i jej kompetencje do prowadzenia pracy badawczej.

W wyniku realizacji badań przedstawionych w rozprawie doktorskiej Autorka sformułowała 12 wniosków. W mojej opinii wszystkie większość wniosków jest uzasadniona, jednakże mniejsza ich ilość precyzyjniej wskazywałaby na osiągnięcie Doktorantki. Za dość ogólny, nie związany z wynikami pracy uważam wniosek 10. Za istotny uważam wniosek nr 12. Doktorantka wskazuje w nim na konieczność opracowania nowych metod, standaryzacji protokołów analitycznych oraz walidacji wyników. Krytyczne podejście do badań wskazuje na dużą dojrzałość naukową mgr Agaty Świątły-Błaszkiwicz. Powyższe uwagi mają charakter interpretacyjny i nie wpływają na ocenę merytoryczną rozprawy.

Kolejne rozdziały stanowią streszczenie w języku polskim i angielskim. Części te napisane zostały w sposób jasny i staranny. Literatura omawianych zagadnień zawarta w kolejnej części rozprawy została starannie dobrana i odzwierciedla stan wiedzy w zakresie omawianej przez Doktorantkę tematyki. Ostatnią część rozprawy stanowią oświadczenia współautorów. Praca została napisana dobrym, zrozumiałym językiem mimo złożonej tematyki –zrozumiałym w odbiorze. Należy podkreślić wartość edytorską pracy.



**UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU**  
**Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej**  
**Zakład Analizy i Bioanalizy Leków**  
**15-222 Białystok, ul. Adama Mickiewicza 2d**  
**Tel: (85)7485735**

---

Rozprawę doktorską mgr farm. Agaty Światły-Błaszkiwicz oceniam bardzo wysoko. Jest wartościową pracą pod względem teoretycznym oraz posiada wyraźny charakter aplikacyjny, co oceniam bardzo pozytywnie. Doktorantka w pełni zrealizowała założone cele badawcze. Uważam, że przedstawiona mi do oceny praca odpowiada warunkom stawianym na stopień doktora nauk farmaceutycznych. W związku z powyższym, zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z wnioskiem o dopuszczenie mgr farm. Agaty Światły-Błaszkiwicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie z uwagi na wysoki poziom merytoryczny pracy oraz charakter aplikacyjny wnioskuję o wyróżnienie tej rozprawy doktorskiej.

prof. dr hab. n. farm. Wojciech Miltyk