



Białystok, 27.06.2023

Prof. dr hab. n. med. Marcin Moniuszko
Kierownik
Zakładu Medycyny Regeneracyjnej i Immunoregulacji
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Recenzja rozprawy doktorskiej pt:

**Poszukiwanie racjonalnych strategii przełamывania chemiooporności potrójnie
ujemnego raka piersi - kinaza MLK4 jako nowy cel terapeutyczny**

Autor: lek. Dawid Mehlich

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska powstała w oparciu o dwie znakomite publikacje o imponującym sumarycznym IF = 19,452 i punktacji MEiN = 280. Co istotne, w obu pracach Doktorant jest pierwszym autorem, a wskazane publikacje to:

1) Mehlich D, Marusiak AA. "Kinase inhibitors for precision therapy of triple-negative breast cancer: Progress, challenges, and new perspectives on targeting this heterogeneous disease", *Cancer Letters* oraz:

2) Mehlich D., Łomiak M., Sobiborowicz A., Mazan A., Dymerska D., Szewczyk Ł.M., Mehlich A., Borowiec A., Prełowska M.K., Górczynski A., Jabłoński P., Iżycka-Świeszewska E., Nowis D., Marusiak A.A. „MLK4 regulates DNA damage response and promotes triple-negative breast cancer chemoresistance”, *Cell Death and Disease*.

Prezentacja wyników pracy została poprzedzona wprowadzeniem przedstawiającym zwięźle i bardzo przejrzysto obecny stan wiedzy na temat chemiooporności potrójnie ujemnego raka piersi (ang. TNBC), a zarazem niezwykle cenny komentarz Doktoranta na temat znaczenia wyników jego badań w perspektywie prac innych autorów. W oparciu o stan dotychczasowej wiedzy, Doktorant przedstawia następnie logicznie uzasadnione, odważne i ambitne cele swojej rozprawy składającej się z wyżej wymienionych publikacji. W pierwszej z nich, Doktorant dokonał doskonałego przeglądu dotychczasowych badań klinicznych i przedklinicznych opisujących skuteczność terapeutyczną drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz w leczeniu TNBC. Doktorant opierając się na starannie wybranych pozycjach z piśmiennictwa światowego, celnie przedstawił problematykę ograniczonej skuteczności leczenia tego nowotworu, ale jednocześnie zwrócił uwagę na niepełne wykorzystanie wszystkich opcji terapeutycznych, szczególnie tych ukierunkowanych na potencjalnie atrakcyjne cele, jakimi są niektóre kinazy białkowe. I temu właśnie zagadnieniu poświęcony jest drugi artykuł, w którym Autor w niezwykle oryginalnej i kompleksowej pracy scharakteryzował rolę kinazy białkowej MLK4 w regulacji chemiooporności TNBC. Warto podkreślić niezwykle kompleksowość tej wybitnej pod względem naukowym pracy, w której Doktorant między innymi zbadał rolę kinazy MLK4 w procesie nabywania chemiooporności wykorzystując w tym celu techniki wysokoprzepustowe; ponadto ocenił rolę kinazy MLK4 w regulacji procesu naprawy indukowanych przez chemioterapeutyki uszkodzeń DNA oraz przeanalizował rolę tej kinazy w modulacji aktywacji NF- κ B i sekrecji zależnych od niego cytokin prozapalnych w odpowiedzi na chemioterapię.

Przedstawiona mi do oceny praca jest wzorcowym przykładem rozpraw doktorskich powstałych w oparciu o dorobek naukowy najwyższej jakości. Należy podkreślić, że Doktorant przeprowadził niezwykle ambitne i innowacyjne, świetnie zaplanowane i zrealizowane badania oparte na odważnych, acz dobrze ugruntowanych hipotezach. Trzeba przyznać, że Doktorant podjął się niezwykle istotnego klinicznie i ambitnego tematu badawczego, a swoją pracę zrealizował w sposób typowy dla najlepszych światowych zespołów naukowych, z wykorzystaniem najnowocześniejszych technik badawczych. Praca Doktoranta stanowi tym samym niezwykle istotny i oryginalny wkład do światowej literatury przedmiotu. Chciałbym z całym przekonaniem podkreślić nie tylko wybitną wartość naukową prac włączonych do rozprawy doktorskiej, ale przede wszystkim bardzo istotny wkład Doktoranta w ich powstanie. Niezwykle wysoka jakość naukowa prac stanowiących rozprawę dokorską wskazuje w mojej opinii na to, że Doktorant należy do wąskiego grona najlepszych polskich naukowców młodego pokolenia. Trochę przekornie można by też skonstatować, że powstawanie tak znakomitych rozpraw doktorskich w oparciu o tak dobre publikacje może budzić pewne zakłopotanie niektórych gremiów decyzyjnych w Polsce, a także niektórych kandydatów do wyższych stopni naukowych, które są niekiedy przyznawane w oparciu o nieco mniej prestiżowe osiągnięcia naukowe. Prace Dawida Mehlicha stanowiłyby bowiem powód do dumy dla znakomitej większości naukowców w Polsce, również wtedy, gdyby były wykorzystane w postępowaniu habilitacyjnym.

Reasumując, stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska Dawida Mehlicha pt. „Poszukiwanie racjonalnych strategii przełamania chemiooporności potrójnie ujemnego raka piersi - kinaza MLK4 jako nowy cel terapeutyczny” zasługuje na najwyższą ocenę ze względu na bardzo dużą istotność kliniczną analizowanego zagadnienia, oryginalność tematu, bardzo istotny wkład Doktoranta w powstanie pracy, niezwykle wysoką jakość przeprowadzonych badań, a także interesujące przedstawienie danych. Tym samym, **rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)**. Śmiało można by stwierdzić, że przedstawiona mi do oceny praca spełnia wymienione wyżej wymagania z bardzo dużym naddatkiem.

Co więcej, biorąc pod uwagę niezwykle wysoką wartość naukową pracy, jej innowacyjny charakter, zastosowanie najwyższych standardów badawczych, które doprowadziły do publikacji omawianych wyników w prestiżowych czasopismach naukowych, wnioskuję o uznanie tej rozprawy za wyróżniającą.

W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Dawida Mehlicha do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Marcin Moniuszko