



Dr hab. med. Bartosz Słomiński
Katedra i Zakład Immunologii Medycznej
Wydział Lekarski
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 1
80-211 Gdańsk

Gdańsk, 19.01.2024

Recenzja rozprawy doktorskiej
Pani mgr inż. Aleksandry Majewskiej
pt. „Rola PTEN w hipoksyjnym mikrośrodowisku raka nerki i czerniaka”

Nowotwory złośliwe należą do najpoważniejszych zagrożeń ludzkiego życia. Stanowią one narastający problem nie tylko zdrowotny, ale także społeczny i ekonomiczny, a statystyki ich dotyczące są dramatyczne. W krajach rozwiniętych, po chorobach sercowo-naczyniowych, są drugą przyczyną zgonów, a prognozy epidemiologiczne wskazują, że liczba zachorowań i umieralność z ich powodu będzie rosła w najbliższych dekadach. Dlatego nowotwory należy poznać i zrozumieć, a wiedzę tę przełożyć na skuteczne metody leczenia.

Zmiany genetyczne, epigenetyczne i funkcjonalne komórek, które leżą u podłoża kancerogenezy są podstawowymi, ale niejedynymi czynnikami tego procesu. Równie istotna i coraz lepiej poznawana jest także rola mikrośrodowiska guza nowotworowego, w tym nieodłączny jej element jakim jest hipoksja. Ma ona wpływ na biologię nowotworu oraz odpowiedź na leczenie, co w konsekwencji decyduje o stopniu zaawansowania choroby. Adaptacyjną reakcją komórek nowotworowych na niedotlenienie jest angiogeneza, która jest jednocześnie warunkiem koniecznym progresji nowotworu. Dlatego też hamowanie tworzenia nowych naczyń krwionośnych w obrębie guza czy też niszczenie już istniejących stanowi cel systemowego leczenia przeciwnowotworowego. Niestety skuteczność terapii antyangiogennej jest ograniczona i często nie przynosi zadowalających i oczekiwanych efektów, dlatego też cały czas poszukuje się nowych opcji terapeutycznych. Jedną z nich jest kontrolowanie angiogenezy i przywrócenie równowagi między czynnikami pro- i antyangiogennymi, czego efektem ma być normalizacja naczyń w rozwijającym się nowotworze. W ten nurt badań idealnie wpisuje się przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr inż. Aleksandry Majewskiej pt. „Rola PTEN w hipoksyjnym mikrośrodowisku raka nerki i czerniaka”. Znaczenie naukowe i praktyczne tej tematyki nie pozostawia żadnych wątpliwości i jej podjęcie jest jak najbardziej uzasadnione.

Prezentowana do oceny rozprawa została wykonana w Laboratorium Onkologii Molekularnej i Terapii Innowacyjnych Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie pod kierunkiem promotora, Pani prof. dr hab. Claudine Kieda oraz dr Klaudii Brodaczewskiej jako promotora pomocniczego. Główną osią pracy było przypuszczenie, że aktywność PTEN różni się w modelu raka nerki i czerniaka, co może modyfikować mikrośrodowisko guza i wpływać na stosowane terapie przeciwnowotworowe. Szczegółowo weryfikacja tej hipotezy była realizowana poprzez następujące cele badawcze:

1. określenie wpływu hipoksji na poziom i aktywność PTEN oraz potencjał proangiogeny w testowanych modelach *in vitro*,
2. zbadanie roli PTEN w raku nerki i czerniaku poprzez określenie wrażliwości na leczenie komórek z nokautem genu kodującego to białko supresorowe w modelu *in vitro* oraz wpływu na progresję guzów *in vivo*,
3. zbadanie wpływu mutacji *PTEN* i hipoksji na modyfikację mikrośrodowiska guza poprzez regulację ekspresji miRNA w modelu raka nerki.

Tak postawione cele naukowe należy uznać za istotne, a ich realizacja odpowiada wymogom stawianym rozprawom doktorskim. Niewątpliwą korzyścią dla Doktorantki był też fakt, iż kierowana przez Panią prof. Claudine Kieda jednostka ma ugruntowaną światową pozycję w zakresie tematyki ocenianej rozprawy doktorskiej. Doktorantka zatem mogła skorzystać i z powodzeniem skorzystała z solidnej wiedzy i warsztatu badawczego Zespołu.

Oceniana rozprawa ma klasyczny układ dla tego typu badań opisanych we wcześniej opublikowanych artykułach w czasopismach naukowych. Została przygotowana w formie zbioru trzech prac poprzedzonych wstępem, określeniem celu oraz założeń i zakończonych podsumowaniem. Tytuł dysertacji w pełni odpowiada zawartej w niej treści i postawionym do rozwiązania problemom badawczym. Informacje zawarte we wstępie świadczą o dobrym przygotowaniu teoretycznym Doktorantki, która wykazała się znajomością literatury przedmiotu i potrafiła przedstawić złożone zagadnienia w przejrzysty sposób, ilustrując je odpowiednio przygotowanymi rycinami. Zasadniczą część rozprawy stanowią trzy wieloautorskie publikacje, w których Doktorantka jest pierwszym lub równorzędnym pierwszym autorem, co świadczy o Jej niezaprzeczalnej głównej roli w opracowaniu założeń pracy, wykonaniu eksperymentów, interpretacji wyników i odpowiedniej ich prezentacji. Wszyscy współautorzy złożyli też oświadczenia wraz z opisem wkładu Doktorantki w ich realizację, które wyraźnie wskazują na Jej wiodącą rolę. Tym samym uznają przedstawione publikacje za Jej własne oryginalne osiągnięcie uprawniające do ubiegania się o stopień naukowy doktora określony odpowiednimi przepisami ustawowymi. Załączone artykuły odzwierciedlają realizację poszczególnych celów badawczych postawionych przez Doktorantkę. Należy w tym miejscu podkreślić, iż bez wątpienia zostały one osiągnięte, a uzyskane wyniki oprócz aspektu poznawczego mają też potencjalny charakter aplikacyjny – mogą stać się punktem wyjścia dla opracowania przeciwnowotworowego leczenia

spersonalizowanego, w tym wiele obiecującej terapii opartej na normalizacji naczyń i kompensacji niedotlenienia w guzie za pośrednictwem ITPP. Na wyróżnienie zasługuje też fakt wykorzystania najnowszych technik badawczych biologii molekularnej, obok klasycznych analiz biochemicznych czy hodowli komórkowych i zwierzęcych. Zastosowanie tak szerokiej gamy różnorodnych metod niewątpliwie wymagało od Doktorantki dużego zaangażowania i pracowitości, a ich właściwe wykorzystanie pozwoliło uzyskać cenne i znaczące wyniki.

Prace, które składają się na niniejszą rozprawę zostały wcześniej krytycznie ocenione przez ekspertów i opublikowane w renomowanych międzynarodowych czasopismach, co w pewnym sensie zwalnia mnie od obowiązku ponownego, szczegółowego ich recenzowania. Mogę tylko dodać, że ich lektura przekonuje mnie, iż Doktorantka jest w pełni dojrzałym badaczem zdolnym do przeprowadzenia serii doświadczeń, a także właściwej ich interpretacji oraz przedstawienia na tle aktualnej wiedzy. Ostrożnie wyciąga też wnioski z wyników eksperymentów, unikając tym samym ich nadinterpretacji. Niezależnie od mojej pozytywnej oceny rozprawy doktorskiej, z obowiązku recenzenta nie mogę pominąć pewnych uwag krytycznych. Ponadto, przy tak dużej ilości wyników doświadczeń, muszą się także pojawić pytania i wątpliwości, które przedstawiam poniżej.

1. Zarówno wstęp jak i podsumowanie napisane są poprawnym językiem, mimo to Autorce nie udało się uniknąć pewnych niefortunnych sformułowań oraz błędów literowych czy stylistycznych.
2. Czuję pewien niedosyt po lekturze rozdziału „Podsumowania i wnioski”. Co prawda stanowi on zwięzłą ich prezentację w kontekście postawionych celów rozprawy, spodziewałbym się jednak, że Autorka nieco szerzej naświetli naukowy kontekst uzyskanych wyników.
3. Czy znane są potencjalne zagrożenia terapii przeciwnowotworowej z zastosowaniem ITPP?
4. PTEN odgrywa dość istotną rolę w odporności, zarówno wrodzonej jak i nabytej, a w mikrośrodowisku guza nowotworowego znajduje się cały szereg różnych komórek układu odpornościowego. Czy wiadomo jaki może mieć na nie wpływ aktywacja PTEN?
5. Warto byłoby przeprowadzić analogiczne doświadczenia na ludzkich liniach komórek nowotworowych. To oczywiście wybiega poza tematykę tej pracy, ale chciałbym zapytać, czy Doktorantka planuje tego typu kontynuację badań nad rolą PTEN?

Powyższe uwagi, wątpliwości i pytania absolutnie nie umniejszają wartości merytorycznej dysertacji. Przedłożoną mi do recenzji pracę doktorską Pani Aleksandry Majewskiej zaliczam do interesującego i wartościowego opracowania, w którym przedstawiono i przekonująco uzasadniono tezy badawcze i która ewidentnie wnosi istotne elementy nowości naukowej wynikające zarówno z tematyki jak i zastosowanej metodologii.

Zasadniczym zadaniem recenzenta jest ocena rozprawy doktorskiej. W przypadku Pani Aleksandry Majewskiej nie można jednak pominąć jej całego dorobku naukowego, który obejmuje współautorstwo 9 wysoko punktowanych prac, co u osoby będącej u progu aktywności naukowej jest

imponującym dokonaniem. Podsumowując, zarówno wyniki przedstawione w rozprawie doktorskiej, jak i pozostały dorobek doktorantki, niezwiązany z tematyką dysertacji, oceniam bardzo wysoko.

W związku z powyższym stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji 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). Dlatego też zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Pani Aleksandry Majewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto, biorąc pod uwagę wartość naukową oraz potencjał aplikacyjny uzyskanych wyników wnioskuję o stosowne wyróżnienie dysertacji.



Bartosz Słomiński