



# UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Kierownik Katedry i Zakładu Histologii i Embriologii

Prof. dr hab. Piotr Dziegiel

## RECENZJA

pracy doktorskiej mgr inż. Katarzyny Pali pt.:

***„Nanocząstki superparamagnetyczne – synteza, charakterystyka i funkcjonalizacja z użyciem makrocząsteczek biologicznych”***

Choroby nowotworowe człowieka zajmują drugą pozycję pod względem częstości zachorowań oraz przyczyn śmierci, po schorzeniach układu krążenia w populacji ludzkiej, zarówno w Polsce jak i na świecie. Wbrew oczekiwaniom, trendy epidemiologiczne wskazują na ciągły wzrost liczby rozpoznań nowotworów. Jest to związane m. in. ze stałym wydłużaniem „**średniej długości życia**” i z wielokrotnionym narażeniem komórek naszego organizmu na działanie czynników karcinogennych, jak również ze stosowaniem coraz bardziej doskonalszych metod diagnostycznych, pozwalających na wykrycie wczesnego stadium choroby oraz efektywnych metod terapeutycznych. Jednakże, pomimo ogromnego postępu w profilaktyce, diagnostyce, a także leczeniu chorób nowotworowych człowieka - „*tę walkę*” w większości przypadków stale jeszcze przegrywamy!

Jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych człowieka jest rak gruczołu piersiowego. Wczesne rozpoznanie oraz leczenie chirurgiczne pozwala osiągnąć zadawalające wskaźniki wyleczalności. Niestety, pewien znaczny procent pacjentek w momencie zdiagnozowania choroby charakteryzuje się jej dużym zaawansowaniem, przejawiającym się w parametrach opisujących: wielkość guza pierwotnego, przerzuty komórek nowotworowych do węzłów chłonnych, a czasem

także do narządów odległych. Wprawdzie zaawansowane badania naukowe ostatnich 20-30 lat, pozwoliły na wyselekcjonowanie specyficznych molekularnych markerów prognostyczno-predykcyjnych (status receptorów estrogenowych i progesteronowych, receptor z rodziny naskórkowego czynnika wzrostu HER-2, antygen proliferacyjny Ki-67), umożliwiającących wdrożenie bardziej spersonalizowanej terapii, to jednak w dalszym ciągu w wielu przypadkach jej zastosowanie nie przynosi oczekiwanych efektów w postaci wyleczalności.

Biorąc pod uwagę wszystkie powyżej przytoczone informacje uważam, że podjęty przez doktorantkę temat badań, jest w pełni adekwatny i zbieżny do obecnie prowadzonych eksperymentów na świecie, zmierzających do stworzenia precyzyjnych metod tzw. terapii celowanej, obarczonej minimalnymi efektami ubocznymi, możliwej do wykorzystania nie tylko w przypadkach raka gruczołu piersiowego, ale także w innych typach nowotworów złośliwych człowieka. Wielolekowe schematy stosowania cytostatyków obok wymiernych efektów związanych z niszczeniem komórek nowotworowych, wywierają również działania toksyczne (kardio-, nefro, hepato-, mielotoksyczne oraz wiele in.). Stąd poszukiwanie takich postaci substancji chemioterapeutycznych, które docierałyby jedynie do komórek guza, nie uszkadzając jednocześnie komórek prawidłowych. Tego zadania podjęła się doktorantka „*pod czujnym okiem*” oraz wykorzystując ogromne doświadczenie i wiedzę swojego Promotora – Pana Prof. Jacka Otlewskiego, uznanego eksperta w dziedzinie szeroko pojętych badań proteomicznych.

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska jest typowym opracowaniem monograficznym, zawierającym wszystkie niezbędne elementy związane z prawidłowo zrealizowanym etapem edytorsko-redakcyjnym. Analizując kolejne części rozprawy nasunęło mi i się kilka uwag i sugestii, które mogą być w późniejszym czasie, pomocne w publikacji uzyskanych wyników.

Doktorantka posługuje się powszechnie stosowanym określeniem *nowotwór piersi*. Z kolei w mianownictwie przyjęto nazwę *rak sutka*. Osobiście jako lekarz – patomorfolog nie zgadzam się z obydwoma. Transformacja nowotworowa zachodzi w komórkach struktur gruczołowych tego narządu i w związku z tym należałoby przyjąć polskie określenie rak gruczołu piersiowego. Streszczenia zamieszczone na wstępie pracy w języku polskim oraz angielskim nie są w pełni takie same. Pozostałe nieliczne sugestie w obrębie wstępu pracy dotyczą: str. 13: precyzyjniejszego określenia – guz nowotworowy; str. 20: zamiast toksyn – cytostatyków lub



chemioterapeutyków; str. 24: ilość w przypadku rzeczy policzalnych to „liczba”; str. 29: lepiej napisać – „nie stwierdzono zmian makroskopowych w poszczególnych tkankach i narządach”; str. 29: układ retikuloendotelialny obecnie jest określany jako układ fagocytarny.

Cel pracy jest sformułowany prawidłowo i komunikatywnie, co sprawia, że czytelnik jednoznacznie wie jakich badań oraz oczekiwanych rezultatów będzie dotyczyła prezentowana praca doktorska.

W rozdziale „Materiał i Metody” na str. 38: linia SK-BR3 to linia ludzkiego gruczolaka. Poza tą nieścisłością ta część pracy jest również napisana bez zarzutów, przejrzysto oraz wyczerpująco.

Kolejną omawianą częścią rozprawy jest rozdział prezentujący uzyskane rezultaty. Na str. 55 w tytule rozdziału 4.7 powinno być „cytostatyków”. Ponadto w przypadku badań koniugatów z doksorubicyną w modelu *in vitro* na linii SK-BR3, warto przeprowadzić ocenę w mikroskopie fluorescencyjnym także po 2 i 3 godzinach inkubacji, aby pełniej określić progresję zachodzących zmian. Dodatkowo, przygotowując publikacje, sugerowałbym przeprowadzenie analiz statystycznych dla poszczególnych eksperymentów, których rezultaty mają charakter ilościowy.

Zwieńczeniem ocenianej pracy doktorskiej są rozdziały „Dyskusja” oraz „Podsumowanie”. Do tej części pracy mam uwagę, która moim zdaniem powinna być dodatkowo przeanalizowana. Jakie znaczenie może mieć i jaki efekt może wywierać na komórki nowotworowe z nadekspresją receptora HER-2, wiązanie się nanocząsteczek celowanych (aptamer anti-HER2 oraz affibody) do ww. receptorów, jeżeli podobny mechanizm jest wykorzystywany w terapii (herceptyna – Trastuzumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1) do blokowania receptorów HER-2? Ponadto należy pamiętać, że tylko 20% inwazyjnych przewodowych raków gruczołu piersiowego wykazuje w swoich komórkach nadekspresję receptora HER-2.

Reasumując stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska Pani mgr inż. Katarzyny Pali w rzetelny sposób dokumentuje przeprowadzone przez nią badania oraz spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. (z jej późniejszymi zmianami), dotyczącej nadawania stopni naukowych i tytułu naukowego oraz stopni i tytułu w zakresie sztuki. Wnioskuje zatem do Wysokiej Rady Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Wrocławskiego o przeprowadzenie dalszych

etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora nauk biologicznych w dyscyplinie biotechnologia mgr inż. Katarzynie Pali.

Ponadto, mając na uwadze unikalność poruszanego tematu oraz bardzo dobre wykonanie eksperymentów z wykorzystaniem nowatorskich rozwiązań, a także przedstawiony dorobek naukowy doktorantki, który tematycznie jest zbieżny z recenzowaną monografią, wnioskuję o wyróżnienie pracy doktorskiej.

Wrocław, dnia 23.08.2014.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Tomasz Dymniak". The signature is written in a cursive, flowing style.