



UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Kierownik Katedry Morfologii i Embriologii Człowieka

Zakładu Histologii i Embriologii

prof. dr hab. Piotr Dzięgiel

RECENZJA

rozprawy doktorskiej Mgr Jakuba Pawła Szymczyka

pt.: „Rola FGF1 oraz receptorów FGF w odpowiedzi komórek nowotworowych na
związki cytotoksyczne”

Choroby nowotworowe człowieka stanowią drugą przyczynę zachorowań oraz zgonów, po chorobach układu krążenia, zarówno na świecie jak i w Polsce. Pomimo znaczącego postępu w obszarze profilaktyki, wczesnej diagnostyki, a także nowoczesnych personalizowanych metod leczenia (immunoterapia, przeciwciała monoklonalne, inhibitory kinaz itp.) w dalszym ciągu klasyczne metody terapeutyczne (chirurgia onkologiczna, radioterapia, chemioterapia) odgrywają kluczową rolę w leczeniu wielu typów nowotworów złośliwych człowieka. Jednym z ważniejszych problemów współczesnej kliniki onkologicznej jest zjawisko oporności komórek nowotworowych na stosowaną chemioterapię z wykorzystaniem szerokiej palety cytostatyków o różnorodnym mechanizmie działania. Brak odpowiedzi na zastosowane leczenie, ale również dotkliwe i często niebezpieczne działania uboczne (mielotoksyczność, kardiotoxyczność, nefrotoksyczność i in.) limitują wykorzystanie klasycznych i pozornie skutecznych chemioterapeutyków. Jedną z przyczyn takiego zjawiska jest pierwotna lub nabyta wielolekowa oporność (MDR – Multi Drug Resistance) komórek nowotworowych na cytostatyki. Bardzo ważnym, a wręcz kluczowym elementem tego mechanizmu jest działanie tzw. ABC-transporterów – białek zlokalizowanych w błonie komórkowej (w tym komórek nowotworowych), które „wyrzucając” leki cytostatyczne na zewnątrz komórki obniżają ich stężenie, a co za tym idzie efektywność cytotoksycznego działania.

Z kolei w procesie transformacji nowotworowej komórek organizmu człowieka niezwykle istotną rolę odgrywają białka z rodziny czynników wzrostu, chociażby takie jak: FGF- fibroblastyczny czynnik wzrostu; EGF – naskórkowy czynnik wzrostu; IGF – insulinopodobny czynnik wzrostu; VEGF – naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu. Ich nadekspresja w powiązaniu z nadekspresją odpowiednich dla nich receptorów, może powodować zainicjowanie różnorodnych zaburzeń prowadzących do wyidukowania komórek nowotworowych w danej tkance lub narządzie. Co więcej, ww. białka odpowiadają również w znacznym stopniu za progresję procesu nowotworowego, co wiąże się bezpośrednio z dynamiką przebiegu choroby.

Doniesienia naukowe ostatnich lat przyniosły wiele nowych informacji dotyczących samej biologii guzów nowotworowych, ale także mechanizmów związanych m. in. z opornością ich komórek na różnego typu leki cytostatyczne. Szereg danych podnosi znaczenie czynników wzrostu oraz ich receptorów w mechanizmie lekooporności komórek nowotworowych, co stanowi pewnego rodzaju *novum* w podejściu do tej problematyki.

Mając na uwadze wszystkie przytoczone informacje, a także biorąc pod uwagę najnowsze doniesienia z obszaru szeroko pojętej onkologii eksperymentalnej uważam, że tematyka badań przeprowadzonych przez doktoranta jest jak najbardziej oryginalna i nowatorska. Podjęcie próby określenia mechanizmów związanych z lekoopornością komórek nowotworowych w powiązaniu z rolą białek FGF1 oraz FGFR1 w przypadku zastosowania leków i substancji zaburzających polimeryzację tubuliny (paklitaksel, winkrystyna, talibulina) stanowi przykład nowoczesnych badań, które w przyszłości mogą zaowocować nowymi schematami terapeutycznymi w klinice onkologicznej.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska to zbiór czterech spójnych tematycznie artykułów (jeden przeglądowy i trzy oryginalne), opublikowanych w prestiżowych czasopismach zagranicznych o sumarycznym wskaźniku IF = 19,6. Ww. zestaw publikacji poprzedzony jest streszczeniem, wprowadzeniem oraz klarownymi celami, które doktorant postawił sobie do zrealizowania. W dalszej kolejności omawiane są poszczególne artykuły, których zwieńczeniem jest rozdział „Podsumowanie” oraz rozdział „Wnioski końcowe”. Całość pracy doktorskiej obejmuje dodatkowo bogatą bibliografię oraz informacje o całokształcie dorobku naukowego kandydata, a także stosowne oświadczenia współautorów opublikowanych prac, wskazujące jednoznacznie na wiodącą rolę w ich powstawaniu Doktoranta. Dla recenzenta taki rodzaj pracy doktorskiej jest niezwykle komfortowy, szczególnie w aspekcie już zrecenzowanych i opublikowanych prac naukowych, które musiały „przejszć krytyczne sito” kompetentnych recenzentów. Pomimo tego z dużym



zaciekawieniem czytałem przedstawioną mi rozprawę doktorską, tym bardziej, że jest ona wzorowo przygotowana i czytelnik z łatwością oraz zrozumieniem zapoznaje się z jej kolejnymi rozdziałami. Przejrzystości monografii dopełniają doskonałe ryciny, autorstwa doktoranta, które w bardzo klarowny sposób przekonują czytelnika do tez stawianych w pracy doktorskiej.

Myślę, że stratą czasu byłoby omawianie każdej publikacji z cyklu do rozprawy doktorskiej, tym bardziej, że Doktorant zrobił to bardzo przejrzysto. Chciałbym także zauważyć, że cykl publikacji oryginalnych (trzech ostatnich w kolejności przedstawiania) jest poprzedzony pracą przeglądową „*FGF/FGFR-Dependent Molecular Mechanisms Underlying Anti-Cancer Drug Resistance*” (*Cancers* 2021), która doskonale wprowadza czytelnika w temat badań Doktoranta i stanowi wyczerpujące studia literaturowe, które zawsze powinny poprzedzać planowane projekty naukowe.

Cel pracy jest sformułowany prawidłowo w formie opisowej, pozwalającej zorientować się jaki zakres badań został zrealizowany przez Doktoranta. W tej części (str. 19) mam zastrzeżenie, a raczej propozycję. W pierwszym zdaniu autor pisze m. in.: „*Celem mojej pracy doktorskiej było zbadanie procesów, zależnych od białek FGF1 i FGFR1, które wpływają na odpowiedź komórek nowotworowych na terapię przeciwrakową, a w szczególności na powstawanie lekooporności.*” Proponowałbym zastąpienie sformułowania „*terapię przeciwrakową*” określeniem *terapię przeciwnowotworową*. Jest to szersze pojęcie uwzględniające, w aspekcie histogenezy guzów nowotworowych, zarówno zmiany o pochodzeniu nabłonkowym (raki - *carcinoma*) jak i zmiany nowotworowe o pochodzeniu mezenchymalnym – czyli mięsaki (*sarcoma*). Z mojego punktu widzenia jest to istotne, tym bardziej, że autor do swoich eksperymentów wykorzystywał także linię komórkową kostniakomięsaka (*osteosarcoma*). Ponadto, prosiłbym o szersze wytłumaczenie zdania (str. 19): „*W szczególności skupiłem się na ścieżkach, które są zaangażowane w ochronę komórek przed niekorzystnymi warunkami środowiskowymi, takich jak: PI3K/AKT/mTOR i RAS/MAPK.*” Co oznaczają wg autora ww. niekorzystne warunki środowiskowe dla komórek?

Dodatkowo, na stronie 23 w rozdziale 4. Publikacja I, autor używa określenia: „*...wydzielane białka FGF przez komórki stromalne...*”. Proponowałbym zastosowanie sformułowania – *komórki zrębu* lub *podścieliska*, gdyż w polskim mianownictwie jest to określenie bardziej poprawne lub wręcz zastosowanie, gdyż mamy do czynienia z guzami nowotworowymi, bardziej precyzyjnego określenia – *fibroblasty towarzyszące guzom (CAFs - Cancer Associated Fibroblasts)*.

Przedstawiona metodyka badań w kolejnych trzech oryginalnych publikacjach nie budzi żadnych zastrzeżeń oraz zaświadcza o opanowaniu przez Doktoranta bogatego warsztatu badawczego z możliwością wykorzystania różnorodnych technik w obszarze szeroko pojętej biologii molekularnej z elementami obrazowania. Oczywiście, można mieć wątpliwości w aspekcie modelu badawczego – doświadczenia *in vitro* z wykorzystaniem linii komórkowych zarówno komercyjnych jak również pierwotnych wyprowadzonych podczas eksperymentów. Jednakże, należy jasno stwierdzić, że są to wstępne badania podstawowe i właśnie od takich, w opinii recenzenta, powinny rozpoczynać się wszelkie projekty, których rezultaty następnie będą weryfikowane w bardziej zaawansowanych modelach hodowli 3D oraz modelach *in vivo* z wykorzystaniem zwierząt doświadczalnych. Eksperymenty przedkliniczne tego typu są bezwzględną koniecznością, otwierając drogę do ostatecznych badań klinicznych z udziałem pacjentów.

W podsumowaniu oraz wnioskach Doktorant zawarł najistotniejsze osiągnięcia, których podstawą były uzyskane podczas przeprowadzonych doświadczeń rezultaty. W mojej ocenie te najważniejsze to:

- wykazanie kluczowej roli kinazy AKT w protekcyjnym działaniu FGF1 w przypadku cytostatyków zaburzających polimeryzację tubuliny w wybranych komórkach nowotworowych;
- wykazanie dodatniej korelacji ekspresji FGFR1 z ekspresją MDR1 w komórkach kostnaikomięsa, co może wskazywać na związek tych białek w mechanizmie lekooporności na paklitaksel oraz winkrystynę;
- wykazanie ochronnego wpływu białek FGF1 oraz EGF na badane komórki poddane działaniu paklitakselu, winkrystyny oraz taltobuliny, a także różnic w potencjalnym mechanizmie ich działania;
- wykazanie potencjalnego działania honokiolu jako inhibitora FGFR1;
- wykazanie potencjalnej możliwości działania tzw. „pułapki ligandów FGF” w przełamywaniu lekooporności w wybranych komórkach nowotworowych.

Mając na uwadze całokształt przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej mgr Jakuba Szymczyka, oceniam ją bardzo wysoko i jednocześnie wnioskuję o jej wyróżnienie. Przemawia za tym m. in. publikacja uzyskanych wyników w trzech pracach oryginalnych o zasięgu międzynarodowym i wysokim wskaźniku IF. Wg mojej oceny, zaprezentowana rozprawa doktorska stanowi nowatorskie opracowanie dotyczące oryginalnego spojrzenia na

zagadnienie oporności komórek nowotworowych podczas stosowania cytostatyków zaburzających polimeryzację tubuliny. Szeroki wachlarz zastosowanych metod badawczych pozwala na uznanie osiągniętych rezultatów za wiarygodne i dające podstawę do prowadzenia kolejnych eksperymentów w bardziej zaawansowanych modelach *in vitro* oraz *in vivo*. Niebagatelny jest również, obok poznawczego, potencjał aplikacyjny osiągniętych wyników, co w przyszłości może mieć przełożenie na zaprojektowanie oraz zastosowanie nowych strategii terapeutycznych, bardziej spersonalizowanych, a tym samym bardziej efektywnych i bezpiecznych.

Biorąc pod uwagę powyżej zawarty tekst recenzji oraz będąc przekonany, że Mgr Jakub Paweł Szymczyk, na podstawie ocenianej pracy doktorskiej oraz pozostałych wymaganych ustawowo kryteriów, spełnia wymogi do nadania stopnia doktora biotechnologii w dziedzinie nauki ścisłe i przyrodnicze, określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz.U. 2018 poz. 1668), wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscyplin Naukowych Biotechnologia, Nauki Medyczne oraz Inżynieria Biomedyczna Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Wrocławskiego o nadanie Jego Osobie stopnia doktora biotechnologii.



Wrocław, 04.11.2024

Prof. dr hab. Piotr Dzięgiel

