

Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii



Wydział Medyczny Politechniki Wrocławskiej



Politechnika Wrocławska



Wydział
Medyczny

Recenzja pracy na stopień doktora biotechnologii

pt.

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

mgr Jakub Paweł Szymczyk

pod kierunkiem promotor

dr hab. inż. Małgorzaty Zakrzewskiej, prof. UWr

Podjęcie przez Doktoranta badań dotyczących analizy roli białek FGF1 i FGFR1 w nabywaniu przez komórki nowotworowe oporności na leki cytotoksyczne oraz opisanie mechanizmów tego procesu ma ogromną wartość nie tylko poznawczą, ale również praktyczną. Uzyskane wyniki mogą być bowiem podstawą do znalezienia nowych terapii, co z pewnością przełoży się na poprawę wyników leczenia chorych na nowotwory.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska pana mgr. Jakuba Pawła Szymczyka jest oparta o cztery artykuły oryginalne (w tym 3 już opublikowane i jeden przyjęty do druku) w renomowanych, wysoko punktowanych czasopismach, w których Doktorant jest pierwszym autorem.

1. **Szymczyk, J.**, Służalska, K.D., Materla, I., Opaliński, Ł., Otlewski, J., Zakrzewska, M. (2021). FGF/FGFR-Dependent Molecular Mechanisms Underlying Anti-Cancer Drug Resistance. *Cancers* 13, 5796. doi: 10.3390/cancers13225796. IF2021: 6,6.
2. **Szymczyk, J.**, Sochacka, M., Chudy, P., Opaliński, Ł., Otlewski, J., Zakrzewska, M. (2022). FGF1 protects FGFR1-overexpressing cancer cells against drugs targeting tubulin polymerization by activating AKT via two independent mechanisms. *Front. Oncol.* 12, 180–192. doi: 10.3389/fonc.2022.1011762. IF2022: 4,7.
3. **Szymczyk, J.**, Czyrek, A., Otlewski, J., Zakrzewska, M. (2023). FGF1 protects MCF-7 cells against talitubulin through both the MEKs/ERKs and PI3K/AKT signaling pathway. *Biomedicines* 11(7):1856. doi: 10.3390/biomedicines11071856. IF2023: 3,9.
4. **Szymczyk, J.**, Sochacka, M.; Biaduń, M.; Służalska, K. D.; Witkowska, D.; Zakrzewska, M. (2024). Overcoming drug resistance of cancer cells by targeting the FGF1/FGFR1 axis with honokiol or FGF ligand trap. *Front. Pharmacol.* 15:1459820. doi: 10.3389/fphar.2024.1459820. IF2023: 4,4. Praca zaakceptowana do druku 21.08.2024 (stan na 6.09.2024).

Sumaryczny współczynnik oddziaływania (IF) publikacji, które są częścią rozprawy doktorskiej, wynosi 19,6.

Sumaryczny współczynnik oddziaływania (IF) wszystkich publikacji, których Doktorant jest współautorem wynosi 67,8. Liczba cytowań publikacji Doktoranta wynosi według bazy Scopus 138 (126 bez autocytowań) na dzień 9 września 2024 roku, a wskaźnik Hirscha (h index) 6 na dzień 9 września 2024 roku. Należy przyznać, że jest to imponujący dorobek naukowy Doktoranta.

Rozprawa doktorska posiada następujący układ: na początku manuskryptu znajduje się spis treści, streszczenie w języku polskim i angielskim, następnie wprowadzenie, cel pracy, lista publikacji wraz z załączonymi publikacjami wchodzącymi w skład rozprawy doktorskiej, podsumowanie, wnioski końcowe, piśmiennictwo, dorobek naukowy, oświadczenia współautorów. Rozprawa obejmuje łącznie 147 stron wydruku, a bibliografia liczy 112 pozycji.

We wstępie Doktorant przedstawia szczegóły dotyczące mechanizmów lekooporności w nowotworach oraz udziału białek FGF i ich receptorów w tych procesach. Całość tych zjawisk została przedstawiona również w Publikacji 1. Następnie opisuje problemy, które próbuje rozwiązać w dalszej swojej pracy badawczej. Za cel stawia sobie próbę zweryfikowania roli białek FGF1 i FGFR1 w nabywaniu przez komórki nowotworowe oporności na leki cytotoksyczne oraz opisanie mechanizmów tego procesu, jak również poznanie szlaków sygnalizacji komórkowej aktywowanych przez FGF1/FGFR1, takich jak PI3K/AKT/mTOR czy RAS/MAPK, które są zaangażowane w lekooporność w różnych typach nowotworów, a także zbadanie wpływu honokiolu oraz białka ECD-FGFR1-Fc na powstawanie lekooporności.

Doktorant formułuje następujące cele:

- zbadanie procesów, zależnych od białek FGF1 i FGFR1, które wpływają na odpowiedź komórek nowotworowych na terapie przeciwrakowe (tu raczej proponuję używanie nazwy przeciwnowotworowe), a w szczególności na powstawanie lekooporności, co ma nastąpić poprzez zidentyfikowanie szlaków aktywowanych przez pętlę FGF1/FGFR1, które są odpowiedzialne za zmniejszoną wrażliwość komórek na leki zaburzające polimeryzację tubuliny, takie jak taltobulina, paklitaksel i winkrystyna;
- zweryfikowanie roli białkowych transporterów błonowych w nabywaniu oporności, poprzez porównanie wpływu białka FGF1 na ten proces z innym czynnikiem wzrostowym, EGF;
- zbadanie czy zahamowanie aktywności receptorów FGF (przy użyciu honokiolu oraz pułapki ligandów FGF) moduluje ochronne działanie FGF1 wobec leków cytotoksycznych w komórkach nowotworowych.

Cele te są osiągnięte w publikacjach Doktoranta. W Publikacji 1, będącej pracą przeglądową, przedstawia dotychczasową wiedzę na temat udziału białek FGF i FGFR w aktywacji mechanizmów odpowiedzialnych za zmniejszenie skuteczności terapii stosowanych w leczeniu chorób nowotworowych oraz potencjalne możliwości wykorzystania ich w charakterze celów terapeutycznych. W dwóch kolejnych pracach (Publikacje 2 i 3) skupia się na zbadaniu roli białek FGF1 i FGFR1 w ochronie komórek nowotworowych przed działaniem leków zaburzających polimeryzację tubuliny, tj. taltobuliny, paklitakselu oraz winkrystyny. W ostatniej części swoich badań postanawia zweryfikować możliwości odwrócenia efektu ochronnego FGF1 poprzez inhibicję aktywacji pętli FGF1/FGFR1 przy zastosowaniu niskocząsteczkowego inhibitora kinaz tyrozynowych, honokiolu, oraz pułapki ligandów FGF w postaci zewnątrzkomórkowej domeny FGFR1 (Publikacja 4).

Na podstawie przeprowadzonych analiz Doktorant formułuje następujące wnioski i spostrzeżenia:

1. Zebranie i kompleksowe podsumowanie dotychczasowej wiedzy naukowej w obszarze lekooporności nowotworowej wywołanej przez białka FGF i ich receptory (Publikacja 1);
2. Wskazanie kinazy AKT jako kluczowej w ochronnym działaniu FGF1 wobec leków skierowanych na polimeryzację tubuliny oraz wykazanie, że jest ona aktywowana przez dwa niezależne szlaki (Publikacja 2);
3. Wykazanie związku pomiędzy aktywnością transportera błonowego MDR1 a powstawaniem lekooporności zależnej od FGF1 i FGFR1 wobec paklitakselu i winkrystyny, szeroko stosowanych leków w chemioterapii (Publikacja 2);
4. Pokazanie różnic w ochronnym działaniu FGF1 i EGF w kontekście utraty wrażliwości przez komórki nowotworowe na leki zaburzające polimeryzację tubuliny, a dokładniej w mechanizmach aktywacji szlaków kinaz AKT i ERK1/2 w komórkach hormonozależnego raka piersi (Publikacja 3);
5. Zidentyfikowanie honokiolu, jako nowego inhibitora FGFR1 oraz wskazanie jego potencjalnego zastosowania w zapobieganiu lekooporności (Publikacja 4.);
6. Zweryfikowanie FGFR1 jako czynnika mającego wpływ w wykształceniu lekooporności w komórkach kostaniakomięsaka oraz wskazanie zastosowania pułapki ligandów FGF jako strategii w zwalczaniu tego zjawiska (Publikacja 4)

Sumując, przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma znaczną wartość naukową i, co należy podkreślić, został w niej zawarty unikalny materiał. Dyskusja jest napisana w sposób metodyczny i uwzględnia publikacje w zakresie analizowanej tematyki. Doktorant dobrze omawia znaczenie uzyskanych wyników w aspekcie klinicznym. Streszczenia w języku polskim i angielskim napisane są w sposób prawidłowy.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska przygotowana przez pana mgr. Jakuba Pawła Szymczyka pt. „Analiza wyników leczenia u chorych na zaawansowanego raka jajnika w przypadku operacji cytoredukcyjnych w obrębie nadbrzusza.” pod kierunkiem promotora dr hab. inż. Małgorzaty Zakrzewskiej, prof. UW, 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).

Rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a Doktorant wykazał się wiedzą teoretyczną w prezentowanej dyscyplinie oraz posiada umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych. W związku z powyższym pracę **opiniuję pozytywnie** i przedkładam Radzie Naukowej Uniwersytetu Wrocławskiego wniosek o dopuszczenie pana mgr. Jakuba Pawła Szymczyka do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie z uwagi na ogrom pracy wykonanej przez Doktoranta, innowacyjność przeprowadzonych badań, jak również fakt opublikowania wyników analiz w renomowanych, wysoko punktowanych czasopismach naukowych wnioskuję do wysokiej Rady Naukowej Uniwersytetu Wrocławskiego o **wyróżnienie pracy doktorskiej** pana mgr. Jakuba Pawła Szymczyka.

Wrocław 25.10.2024,

dr hab. n. med. Bożena Cybulska-Stopa, prof. PWr

Kierownik Katedry Onkologii i Hematologii

dr hab. n. med. Bożena Cybulska-Stopa, prof. ucz.