

Łódź 2023.11.21

Ocena

Rozprawy doktorskiej pt. *Ocena skuteczności pochodnych stilbenowych w uwrażliwianiu komórek raka piersi na działanie promieniowania jonizującego* złożonej przez mgr **Dominikę Annę Komorowską** Komisji Uniwersytetu Łódzkiego do spraw stopni naukowych w dyscyplinie nauki biologiczne w celu uzyskania stopnia naukowego doktora nauk biologicznych.

Rozprawa doktorska została wykonana pod opieką:

Promotora: dr hab. Aleksandry Rodackiej

Zgodnie z Uchwałą Komisji Uniwersytetu Łódzkiego do spraw stopni naukowych w dyscyplinie nauki biologiczne o powołaniu mnie do pełnienia funkcji Recenzenta mam zaszczyt przedstawić swoją opinię na jej temat.

Zgodnie z art. 187 ust. 1 i 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* Dz. U. 2021 r., poz. 478 z późn. zm.

„1. Rozprawa doktorska prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w dyscyplinie albo dyscyplinach oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej lub artystycznej.

2. Przedmiotem rozprawy doktorskiej jest oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, oryginalne rozwiązanie w zakresie zastosowania wyników własnych badań naukowych w sferze gospodarczej lub społecznej albo oryginalne dokonanie artystyczne.

3. Rozprawę doktorską może stanowić praca pisemna, w tym monografia naukowa, zbiór opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych, praca projektowa,

konstrukcyjna, technologiczna, wdrożeniowa lub artystyczna, a także samodzielna i wyodrębniona część pracy zbiorowej.

4. *Do rozprawy doktorskiej dołącza się streszczenie w języku angielskim, a do rozprawy doktorskiej przygotowanej w języku obcym również streszczenie w języku polskim. W przypadku gdy rozprawa doktorska nie jest pracą pisemną, dołącza się opis w językach polskim i angielskim.*”, dlatego zgodnie z uchwałą Komisji Uniwersytetu Łódzkiego o powołaniu mnie na Recenzenta wyżej wymienionej rozprawy mam zaszczyt przedstawić poniżej swoją opinię dotyczącą tych właśnie aspektów dysertacji.

Jako recenzent dokonałam oceny rozprawy doktorskiej, przedstawiając jej analizę z uwzględnieniem: **Oceny układu rozprawy, oceny zastosowanego piśmiennictwa, wskazania oraz oceny celu pracy, wskazania oraz oceny zastosowanych metod badawczych, oceny części rozprawy dotyczącej omówienia wyników badań, informacji dotyczących ewentualnego praktycznego zastosowania uzyskanych wyników badań, informacji o ewentualnych nieprawidłowościach, które pojawiły się w ocenianej rozprawie doktorskiej, oceny redakcji przedłożonej dysertacji.** Poniżej prezentuję swoją ocenę rozprawy doktorskiej mgr Dominiki A. Komorowskiej uwzględniające powyższe zalecenia.

1. Ocena układu rozprawy doktorskiej, w tym informacje o jej poszczególnych częściach składowych

Zgodnie z obowiązującymi uchwałami dla rozpraw doktorskich, można ją napisać jako przewodnik po już opublikowanych i recenzowanych publikacjach lub w sposób hybrydowy, gdy tylko część wyników została ujęta w formie publikacji. Można również przygotować rozprawę w postaci monografii, zawierając wszystkie wyniki badań jeszcze niepublikowanych. W przypadku niniejszej pracy mamy do czynienia z drugą formą przygotowania rozprawy. Informacje o formie pracy Doktorantka zamieściła na początku rozdziału **Wyniki** zaznaczając, że rozprawa zawiera zarówno wyniki już opublikowane i te, które będą dopiero później



przedmiotem publikacji. Rozprawa doktorska zawiera następujące rozdziały tj.: **Dorobek naukowy** (str. 3-6), **Streszczenie** (str. 7), **Abstract** (str. 9), **Wykaz stosowanych skrótów** (str. 11), **Wprowadzenie** (str. 13-18), **Cel pracy** (str. 21), **Materiały** (str. 23–36), **Wyniki** (str. 37-58), **Podsumowanie** (str. 59-63), **Wnioski** (str.64) Literatura uzupełniająca (str.65-72) i rozdział zatytułowany **Prace wchodzące w skład rozprawy doktorskiej oraz Oświadczenia współautorów**. Łącznie praca zawiera 72 strony maszynopisu. W rozprawie zamieszczonych jest 5 tabel oraz 17 rysunków. Piśmiennictwo zawiera 81 aktualnych pozycji literaturowych w większości angielskojęzycznych.

Główna część rozprawy doktorskiej rozpoczyna się od krótkiego rozdziału zatytułowanego **Wprowadzenie**, gdzie Autorka, zapoznaje nas z poważnym problemem dotyczącym prawie dwóch milionów kobiet na świecie, dotkniętych nowotworem piersi, z których co roku 500 tys. umiera. W Polsce liczba zachorowań na nowotwory piersi jest również ogromna, gdyż rocznie diagnozuje się około 19 tys. nowych przypadków. Autorka opisała nie tylko statystyki dotyczące nowotworów piersi, ale również czynniki odpowiadające za zwiększone ryzyko zachorowania. W kolejnym podrozdziale Doktorantka opisała typy nowotworów piersi i możliwości skutecznego ich leczenia. Chirurgia jest główną metodą leczenia nowotworów piersi wspomagana miejscowym zastosowaniem radioterapii, gdyż w tym przypadku nowoczesna radioterapia ma na celu skierowanie wiązki promieniowania jonizującego bezpośrednio w miejsce zmienione nowotworowo, nie uszkadzając komórek prawidłowych znajdujących się w sąsiedztwie guza. Stosowanie chemioterapii w leczeniu nowotworów piersi naraża pacjentów na wystąpienie skutków ubocznych lub pojawienie się lekooporności. Niestety i w przypadku radioterapii napotykamy problemy, ponieważ żeby zwiększyć skuteczność metody leczenia należy zastosować substancje zwiększające wrażliwość komórek nowotworowych na promieniowanie jonizujące. Jednym ze stosowanych związków jako czynnika radiouczulającego jest resweratrol. W tym przypadku również napotykamy poważny problem ze względu na to, że związek ten charakteryzuje się niską biodostępnością i szybkim metabolizmem. Doktorantka w tej części dysertacji bardzo krótko zapoznała nas z wybranymi do badań stilbenami.

2. Ocena zastosowanego piśmiennictwa

Dysertacja obejmuje osiemdziesiąt jeden pozycji literaturowych pojawiających się w tekście zgodnie z ich cytowaniem i doskonale dobranych do materiałów zawartych w pracy. Literatura przygotowana jest zgodnie ze standardami przyjętymi dla publikacji z zakresu biologii.

3. Wskazanie oraz ocena celu pracy

Choroby nowotworowe stanowią wyzwanie dla medycyny XXI wieku, gdyż mimo, że co roku pojawiają się nowe leki, nowe schematy ich podania, ciągle problemem jest lekooporność i/lub radiooporność. Dlatego Doktorantka postawiła śmiałą hipotezę badawczą, która brzmi „Pochodne stilbenowe uwrażliwiają komórki raka piersi linii MCF-7 oraz HCC38 na działanie promieniowania jonizującego”. Ponadto w spójny sposób Autorka przedstawiła założenia rozprawy doktorskiej i cele szczegółowe. Do badań Doktorantka wybrała trzy pochodne stilbenoidów: resweratrol, piceid, który jest glikozydową pochodną resweratrolu oraz piceatannol, zawierający dodatkową grupę hydroksylową w pierścieniu benzenowym. Celem pracy była ocena działania trzech pochodnych stilbenowych w kombinacji z promieniowaniem jonizującym na wybrane komórki nowotworowe piersi. Wszystkie te informacje wpływają na zrozumienie celu badawczego pracy i sposób jego rozwiązania.

4. Ocena części rozprawy dotyczącej omówienia wyników badań

Pani mgr Dominika Komorowska podzieliła rozprawę doktorską na dwie części. Pierwsza część dotyczy publikacji przeglądowej związanej z tematyką badań, druga publikacja jest pracą oryginalną w międzynarodowym czasopiśmie IJMS i zawiera wyniki przeprowadzonych eksperymentów. Druga część rozprawy doktorskiej dotyczy wyników dla linii HCC38 oraz uzupełnienia badań dotyczących linii MCF-7.



Publikacja przeglądowa dotyczy mechanizmów odpowiedzialnych za radiooporność komórek rakowych, i wskazano również molekularne mechanizmy, w których uczestniczą. W tej pracy dużą część poświęcono resweratrolowi, z uwagi na wykorzystanie go w badaniach własnych przedstawiając jego wykorzystanie w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych, czy cukrzycy, chorób sercowo-naczyniowych i różnych typów nowotworów. Jeden z rozdziałów dotyczył wykorzystanie go jako radiocuczulacza.

Publikacja oryginalna zawiera opis badań dla linii komórkowej MCF-7, które pozwoliły wskazać, która pochodna wybranych pochodnych stilbenowych najefektywniej uwrażliwia komórki raka piersi na działanie promieniowania jonizującego.

Wyniki badań wskazują, że resweratrol najbardziej nasilał działanie promieniowania jonizującego, który prawdopodobnie wynikał ze znacznego spadku aktywności enzymów antyoksydacyjnych. Doktorantka wykazała również, że działanie tego stilbenu w kombinacji z promieniowaniem jonizującym zwiększyło ekspresję genów apoptotycznych. Podoba mi się sposób prezentacji już ocenianych prac naukowych dlatego ograniczę się tylko do materiałów, które mogą być później opublikowane. Ponadto w pracy wykazano, że pochodne stilbenowe nie wykazują działania cytotoksycznego na komórki obu badanych linii komórkowych.

Druga część badań miała na celu skorygowanie i uzupełnienie wcześniej zaproponowanego mechanizm działania resweratrolu i jego pochodnych w kombinacji z promieniowaniem jonizującym w komórkach MCF-7.

Badania te zostały zaplanowane przez Doktorantkę z dużą starannością i sumiennością i pozwoliły na wyprowadzenie istotnych dla pracy wniosków.

Kolejną częścią badań było określenie skuteczności radiocuczulającego działania resweratrolu i jego pochodnych w stosunku do linii komórkowych HCC38 należących do agresywnego podtypu nowotworu piersi. Wykonano badania oceny cytotoksyczności dla pochodnych stilbenowych z wykorzystaniem testu MTT, ocena indukcji apoptozy, ocena poziomu enzymów antyoksydacyjnych metodą Western Blot. Oceniam, że ten cel badawczy wymagał dobrego



przygotowania merytorycznego, które pozwoliło na prawidłowe wykonanie i interpretację otrzymanych wyników.

Uważam, że dobór metod badawczych zastosowanych przez Doktorantkę jest właściwy i zgodny z dobrą praktyką badawczą. Ponadto Kandydatka wykazała się dużą umiejętnością ale również sumiennością w rozwiązywaniu postawionych przed sobą problemów.

5. Praktyczne zastosowania uzyskanych wyników badań

Praca doktorska jest prawidłowo zaplanowana i udokumentowana. Wartość naukowa pracy polega na tym, że Doktorantka w pełni osiągnęła założenia i cel pracy oraz sformułowała logiczne i prawidłowe wnioski z badań. Praktyczne zastosowanie badań to przede wszystkim informacja, który z badanych związków spełnia najlepiej swój radiouczulający potencjał w stosunku do badanych linii komórkowych.

6. Informacje o ewentualnych nieprawidłowościach, które pojawiły się w ocenianej rozprawie doktorskiej

Z racji pełnionej funkcji powinnam wskazać nieprawidłowości w ocenianej dysertacji pani mgr **Dominiki A. Komorowskiej**. W mojej opinii są to tylko drobne uwagi, które zamieszczam poniżej.

Słabe strony dysertacji to:

1. W rozdziale zatytułowanym **Wprowadzenie** mało precyzyjnie opisane są właściwości stilbenów i Doktorantka nie podkreśliła dlaczego te związki wybrała do badań. W publikacji przeglądowej można zauważyć, że resweratrol jest bardzo dobrze opisany jako substancja radiouczulająca.



Oczywiście te badania jak podkreśliła Autorka wymagają jeszcze dalszych prac, ale stanowią ważną informację dla badaczy zainteresowanych tą tematyką.

7. Ocena redakcji przedłożonej dysertacji

Układ pracy jest spójny i przejrzysty. Zwracam uwagę na dużą staranność edytorską, która stanowczo ułatwia odbiór przedstawionych treści merytorycznych i zachęca do dalszej, szczegółowej lektury artykułów autorstwa Doktorantki. Opublikowane artykuły z dotychczas przeprowadzonych badań świadczą o wartości naukowej dysertacji. Indeks oddziaływań czasopisma, w którym umieszczono wyniki to $IF = 6.08$ (obecnie 5,6) i 140 punktów ministerialnych co daje 280 punktów Ministerialnych i całkowity indeks oddziaływań $IF = 12.16$. Forma redakcyjna nie budzi zastrzeżeń. Szczególną uwagę zwracają bardzo dobre i przejrzyste rysunki i tabele.

Wnioski końcowe

Mocne strony dysertacji to:

1. Szeroko omówiona literatura dotycząca nowotworów piersi i mechanizmów powstawania, w większości obejmująca ostatnie lata
2. Dobrze zaplanowane i udokumentowane eksperymenty, które świadczą o przemyśleniu wszystkich zastosowanych eksperymentów. Wybór dwóch istotnych linii komórkowych nowotworów piersi MCF-7 i HCC38.
3. Jasno i przejrzysto sformułowane cele i wyniki badań w oparciu o odpowiednią literaturę oraz zaprezentowanie doktoratu z dużą dbałością o styl i język naukowy pracy.

Jako recenzent proszę o udzielenie odpowiedzi na następujące pytania.



1. Jakie oprócz resweratrolu związki stosuje się w radioterapii oraz jakie znajdują się w fazie badań klinicznych?
2. Zasugerowała Pani, że biodostępność można poprawić zamykając związek w odpowiednich nośnikach. Czy znane są już podobne prace?

Uwzględniając w ocenie merytoryczną i poznawczą wartość pracy w wymiarze naukowym oraz staranne przygotowanie jej pod względem redakcyjnym uważam, że całkowicie spełnia ona wymagania stawiane rozprawom doktorskim zawarte w art. 186 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.). W związku z tym, z pełnym przekonaniem zwracam się do Komisji Uniwersytetu Łódzkiego w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenie **mgr Dominiki Anny Komorowskiej** do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

Z wyrazami szacunku

KIEROWNIK KATEDRY KOSMETOLOGII
Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-151 Łódź, ul. Muszyńskiego 1

Prof. dr hab. n. farm. Elżbieta Budzisz

Prof. dr hab. n. farm. Elżbieta Budzisz