

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Sylwii Lewoniewskiej
pt.: „**The role of estrogen status in proline dehydrogenase/proline oxidase-dependent
apoptosis in breast cancer cells.**”

Recenzowana praca doktorska Pani magister Sylwii Lewoniewskiej została wykonana w Zakładzie Chemii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Promotorem pracy jest prof. dr hab. Jerzy Pałka, a promotorem pomocniczym Pani prof. Antonella Forlino z Uniwersytetu w Pawii we Włoszech.

Dysertacja przedstawia zagadnienia związane z rolą receptora estrogenowego apoptozie PRODH/POX zależnej, komórek nowotworowych piersi.

Nowotwór piersi (rak gruczołu piersiowego, rak sutka) to najczęściej wykrywany nowotwór złośliwy u kobiet. Z reguły wywodzi się z tkanki nabłonkowej gruczołu piersiowego. Według danych statystycznych Krajowego Rejestru Nowotworów - liczba zachorowań (wykrytych przypadków) przekroczyła w 2020 roku 24 tys. przypadków rocznie. Świadczy to o tym, że w przeciągu ostatnich dwudziestu lat liczba ta wzrosła o ok. 10 tys. Znaczna liczba przypadków tego typu nowotworu związana jest z mutacją genu BRCA-1 i BRCA-2. Wtedy statystycznie charakteryzuje się on gorszymi parametrami histopatologicznymi (częściej występuje 3 stopień złośliwości, częściej występuje brak ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych oraz amplifikacji genu HER2: ER(-), PR(-), HER2(-)). W tym zakresie poszukuje się nowych rozwiązań terapeutycznych między innymi poprzez szukanie mechanizmów dotyczących fizjologii komórki np. poprzez badanie oksydazy prolinowej lub dehydrogenazy prolinowej (PRODH/POX), które działają jako inicjator cyklu prolinowego podczas, którego wytwarzana jest cząsteczka ATP, która z kolei uzupełnia niedobory energii i promuje przeżycie komórek

Recenzowana praca doktorska ma układ dwóch publikacji opatrzonej autorem. Publikacje są spójnie tematycznie i zawierają oświadczenia współautorów, które jednoznacznie wskazują na znaczący udział Doktorantki w przygotowaniu manuskryptów o łącznym współczynniku oddziaływania IF wynoszącym 9,321 oraz posiadającymi łącznie 240 punktów MEiN. Należy podkreślić, że w każdej z tych publikacji Doktorantka jest pierwszym autorem, a sama praca łącznie składa się ze 120 stron maszynopisu. Cała praca jest przygotowana w języku angielskim. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż badania naukowe prowadzone przez mgr Sylwię Lewoniewską były finansowane z trzech grantów: Narodowego Centrum Nauki (grant nr. 2017/27/N/NZ7/01770), Fundusze Strukturalne Unii Europejskiej POWR (grant nr 06/IMSD/G/2019) oraz grant Horizon 2020 (grant nr 754432) przy zastosowaniu aparatury zakupionej z Funduszy Europejskich w latach 2007-2013 – nie licząc kolejnych czterech projektów, w których brała udział. Oceniając Doktorantkę należy również podkreślić, że poza publikacjami stanowiącymi dysertację jest ona również współautorem kolejnych 14 publikacji i licznych komunikatów zjazdowych – przedstawianych zarówno na konferencjach krajowych jak i zagranicznych. Jej całkowity dorobek naukowy stanowi łącznie ponad 18 punktów IF i 700 punktów MEiN. O zaangażowaniu Doktorantki stanowi również ilość kursów i szkoleń jakie odbyła w celu poszerzenia swoich umiejętności co potwierdza jej wyjątkowe zaangażowanie i profesjonalne podejście do wykonywanej pracy. Rzadko się zdarza aby osoba będąca na początku kariery posiadała taki dorobek naukowy oraz udział w licznych grantach i pracy w międzynarodowym zespole.

Autoreferat rozpoczyna się od 6 strony dysertacji, na której umieszczone są skróty użyte w tej części pracy. Kolejne strony są strukturalnie zbliżone do klasycznej dysertacji i składają się kolejno ze Wstępu, Celu Pracy, Materiałów i Metod oraz Rezultatów Dyskusji i wniosków. W samym we Wstępie Doktorantka przedstawia między innymi mitochondrialne funkcje dehydrogenazy prolinowej, jej rolę w metabolizmie czy rolę w apoptozie. Wprowadzenie do tematyki doktoratu opatrzone jest czterema schematami, które w sposób przejrzysty ilustrują treści zawarte w opisie. Z jednej strony rozumiem konieczność przedstawienia części teoretycznej w sposób zwięzły, ale w tym zakresie czuję niedosyt związany z brakiem szerszego opisu czysto z powodów edukacyjnych dla czytającego.

Cel pracy został przedstawiony na jednej stronie maszynopisu i w sposób zwięzły uszczegóławia molekularny cel badań Doktorantki jakim jest wykazanie znaczenia dehydrogenazy prolinowej/oksydazy proliny w farmakoterapii nowotworów piersi. Doktorantka przedstawiła hipotezę, że estrogeny mogą pełnić znaczącą rolę w mechanizmie PRODH/POX zależnej apoptozy jako stymulatory biosyntezy kolagenu. Tym samym proces ten towarzyszył by degradacji kolagenu przez iminodipeptydazę, prolidazę. Cel pracy jest określony w sposób jasny i klarowny. Dzięki czemu oceniając wyniki jakie osiągnęła Doktorantka w przedstawionych publikacjach można jednoznacznie skorelować z przedstawioną hipotezą.

W kolejnym rozdziale mgr Sylwia Lewoniewska przedstawiła zarówno metody jakimi posługiwała się w swojej pracy badawczej jak i materiały wykorzystywane w analizach. Ponadto w rozdziale Rezultaty przedstawiła skróconą wersję badań opisanych w dwóch publikacjach, które są przedmiotem dysertacji. Zakres prowadzonych badań i sposób przedstawiania wyników jednoznacznie świadczą o niezwyklej precyzji i umiejętnościach jakimi posługuje się Doktorantka w swoje pracy. Zakres wykonywanych analiz świadczy natomiast o szerokim spojrzeniu na postawioną hipotezę i jednoznacznie potwierdza umiejętności doktorantki na najwyższym światowym poziomie.


Dalsza część dysertacji zawiera krótkie podsumowanie gdzie w punktach Doktorantka w sposób syntetyczny przedstawia wyniki swoich badań. Następnie znajdują się publikacje oryginalne wraz z oświadczeniami i zestawienia pozostałych publikacji naukowych. Następnie znajduje się lista grantów, w realizacji których Doktorantka brała udział oraz kursów i szkoleń, w których uczestniczyła, jak również spis schematów jakie znajdują się w pracy.

Podsumowując, badania prowadzone w ramach przedstawionej do oceny rozprawy doktorskiej są na najwyższym światowym poziomie. Publikacje są przygotowane starannie z dużą dokładnością o szczegóły. Osiągnięcia Doktorantki na tym polu dotyczą między innymi wykazania znaczenia wyciszenia PRODH/POX w komórkach nowotworowych piersi MCF-7 i MDA-MB-231 i możliwości analizy znaczenia tego enzymu w apoptozie i przeżywalności komórek nowotworów piersi. Ponadto Doktorantka wykazała, że troglitazon (agonista receptora gamma aktywowany proliferatorami peroksyosomów (PPAR- γ)) indukuje ekspresję PRODH/POX i tym samym hamuje biosyntezę kolagenu w komórkach nowotworu piersi. Następnie jej badania wskazują, że troglitazon silnie indukuje PRODH/POX-zależną apoptozę



komórek nowotworowych MDA-MB-231 (hodowane w medium bez estradiolu). Finalnie wyniki badań wskazują, że łączona terapia agonistą PPAR- γ i anty-estrogenową może być brana pod uwagę w eksperymentalnej terapii nowotworów piersi (ER-ujemny typ nowotworu). Stanowi to kluczowe osiągnięcie Doktorantki i jest nadzieją dla tysięcy kobiet dotkniętych tym rodzajem nowotworu piersi. Można zatem jednoznacznie stwierdzić, że badania te mają zdecydowanie znaczące wartości poznawcze. Stanowią również podstawę do podjęcia decyzji w sprawie kontynuowania dalszych badań w celu zbadania molekularnych mechanizmów dotyczących apoptozy komórek nowotworowych, a tym samym próby opracowania nowych schematów leczenia nowotworów piersi.

Podsumowując, rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 20222 r., poz. 574) i tym samym wnoszę do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie magister Sylwii Lewoniewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego w dziedzinie nauk medycznych oraz wnoszę o jej wyróżnienie.

KIEROWNIK
Pracowni Radiofarmacji
Zakładu Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji
Katedry Chemii Farmaceutycznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Prof. dr hab. n. farm. Paweł Szymański