



**UNIwersytet Medyczny w Lublinie**

**KATEDRA FARMAKOLOGII DOŚWIADCZALNEJ I KLINICZNEJ**

ul. Jaczewskiego 8b (Collegium Pathologicum), 20-090 Lublin

tel.: +48 81448 6450; faks: +48 81448 6451

e-mail: tomasz.kocki@umlub.pl

---

**Prof. dr hab. n. med. Tomasz Kocki**

Lublin, 15.06.2023 r.

**O C E N A**

**pracy doktorskiej lek. Karola Rogowskiego**



RPW/5917/2023  
Data: 2023-07-26  
UMB

**Ocena modulacyjnego działania tamoksyfenu na ekspresję i funkcję sparowanych immunoreceptorów kwasu sjałowego Siglec-5/14 w komórkowym modelu raka piersi**

Rak piersi to najczęstszy nowotwór złośliwy u kobiet, który przede wszystkim wywodzi się z tkanki nabłonkowej gruczołu piersiowego i może dawać przerzuty do węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych takich jak kości czy mózg. Niestety mimo ogromnego postępu metod terapeutycznych w medycynie a w szczególności w onkologii, zachorowalność jak i umieralność z powodu guza piersi w Polsce jak i na świecie systematycznie wzrasta. Obecnie w onkologii głównym narzędziem w walce z rakiem jest wielodyscyplinarne leczenie skojarzone, które uwzględnia leczenie chirurgiczne i radioterapię oraz leczenie systemowe takie jak chemioterapia, hormonoterapia i terapia celowana molekularnie. Rak piersi jest przede wszystkim nowotworem hormonozależnym, którego wzrost i progresja jest uwarunkowana pobudzeniem przez odpowiednie hormony receptorów estrogenowych i progesteronowych. Celem hormonalnego leczenia chorych na raka piersi jest wyeliminowanie pobudzającego

wpływu estrogenów na wzrost komórek nowotworowych. W hormonoterapii istotną rolę odgrywają m.in. leki blokujące receptor estrogenowy takie jak selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM). SERM stanowią grupę związków, które działają agonistycznie lub antagonistycznie do estrogenów w zależności od rodzaju tkanki i typu receptora estrogenowego. Badania naukowe związane z SERM wskazują, że w leczeniu i prewencji raka piersi największą skutecznością cechuje się tamoksyfen. Poza bezpośrednim cytotoksycznym działaniem przeciwnowotworowym, tamoksyfen wpływa modulacyjnie na mikrośrodowisko guza oraz ma pozytywny wpływ na nadzór immunologiczny tak niezwykle istotny w rozwoju różnych nowotworów.

Rozprawa doktorska lek. Karola Rogowskiego pt. „*Ocena modulacyjnego działania tamoksyfenu na ekspresję i funkcję sparowanych immunoreceptorów kwasu sjałowego Siglec-5/14 w komórkowym modelu raka piersi*” bez wątpienia wpisuje się doskonale w tę aktualną tematykę badawczą.

Doktorant w swojej pracy badawczej podjął się trudnego zadania oceny wpływu tamoksyfenu na aktywność komórek układu immunologicznego oraz na sparowane receptory Siglec-5/14 w procesie nadzoru immunologicznego w komórkowym modelu nowotworu piersi.

Przedłożona do oceny praca została wykonana w Zakładzie Farmakologii Klinicznej Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku pod kierunkiem dr hab. n. med. Przemysława Wielgata, który od lat zajmuje się badaniami molekularnymi w onkologii i jest bez wątpienia autorytetem w tej dziedzinie.

Praca doktorska obejmuje 134 stron oprawionego wydruku komputerowego formatu A4. Posiada typowy układ dla prac eksperymentalnych: spis treści, wstęp, wprowadzający w tematykę dysertacji; cel pracy; materiały i metody badań; wyniki; dyskusję; wnioski; streszczenie w języku polskim i angielskim zawierające istotne informacje z poszczególnych części pracy, wykaz tabel i rycin oraz piśmiennictwo zawierające 260 numerowanych pozycji. Wykaz stosowanych skrótów opracowano starannie i szczegółowo, Doktorant zastosował wyjaśnienie skrótów w języku polskim i angielskim.

Kolejność rozdziałów i cytowane piśmiennictwo nie budzą zastrzeżeń recenzenta. Rozprawa zawiera 5 tabel, oraz 43 ryciny, które ułatwiają zrozumienie omawianych zagadnień i wyników.

Rozdział pierwszy rozprawy doktorskiej to *WSTĘP*, podzielony na siedem podrozdziałów.

W tej części Dysertacji Autor przedstawił szczegółowo i wyczerpująco aktualny stan wiedzy z zakresu epidemiologii, czynników ryzyka, diagnostyki oraz leczenia raka piersi. W podrozdziale „Selektywne modulatory receptora estrogenowego” Doktorant scharakteryzował bardzo szczegółowo tamoksyfen, jednak z punktu widzenia recenzenta, na opis tego leku powinien być przeznaczony oddzielny podrozdział. Dalsza część wstępu stanowi obszerne opracowanie roli układu odpornościowego w kancerogenezie i klarowne wyjaśnienie roli receptorów Siglec w raku piersi. Starannie wykonane tabele i ryciny umieszczone we wstępie bardzo ułatwiają czytającemu zrozumienie tematu.

Uwagi do tej części pracy to: brak podanego piśmiennictwa do epidemiologii płci jako czynnika ryzyka (strona 12). Doktorant podaje jedynie cytowanie z 2005 roku, natomiast informacje epidemiologiczne dotyczą m.in. 2018 roku.

W oparciu o przesłanki przedstawione w *WSTĘP* został precyzyjnie sformułowany cel rozprawy, ocena wpływu tamoksyfenu na aktywność komórek układu immunologicznego na przykładzie monocytów oraz udziału sparowanych receptorów Siglec-5/14 w procesie nadzoru immunologicznego w komórkowym modelu nowotworu piersi..

W kolejnym rozdziale Dysertacji *MATERIAŁY I METODY*, Doktorant przedstawił bardzo dokładny opis zastosowanych metod. Wskazuje to na doskonałe opanowanie warsztatu doświadczalnego przez Doktoranta, który niewątpliwie wyznaczył sobie ambitne zadania badawcze o znacznym stopniu trudności, wymagające dużej precyzji eksperymentatora.

Doktorant bardzo szczegółowo opisał procedurę hodowli komórkowych w warunkach monokultury i kokultury, wykorzystując komórki nowotworowe raka piersi i monocyty. Ponadto w tej części Dysertacji Doktorant scharakteryzował również zastosowane metody molekularne i biochemiczne m.in. test MTT, metodę cytometrii przepływowej, test migracji (test „gojenia rany”) oraz reakcję łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (Real Time PCR). Ponadto przedstawił graficznie dokładne schematy przebiegu poszczególnych doświadczeń.

Do tej części pracy mam następujące pytania i uwagę:

- czy były wykonywane testy kontrolne które uwzględniały cytotoksyczność komórkową samego DMSO w stężeniu 0,1%? W rozprawie nie została zawarta taka informacja.
- proszę o wyjaśnienie w jaki sposób została określona znamienność zmniejszenie pola

powierzchni szczeliny w teście migracyjnym,

- nazwy ludzkich genów powinny być napisane kursywą np. *SIGLEC5*.

W rozdziale czwartym *WYNIKI*, Doktorant w sposób klarowny przedstawił interesujące wyniki badań własnych. W odpowiednim miejscu do każdego opisu wyniku badań Autor dołączył ryciny, co bardzo ułatwia czytającemu szybką analizę i ich interpretację. W przedłożonej pracy Doktorant wykazał, że komórkowym modelu raka piersi tamoksyfen wywierał efekt immunomodulacyjny, który wyrażał się zmianą profilu cytokin z jednoczesną polaryzacją fenotypu komórek linii THP-1. Ponadto towarzyszyły temu zmiany ekspresji sparowanych receptorów Siglec-5/14 w monocytach na poziomie białek receptorowych i ich powinowactwa do komórek nowotworowych. Modulacyjne działanie tamoksyfenu potwierdziły również zmiany ekspresji transkryptów genów receptorów Siglec-5 i Siglec-14 oraz związanych z nimi elementów systemu sygnalizacji wewnątrzkomórkowej. Wyniki uzyskane w niniejszej pracy mogą być wykorzystane do weryfikacji terapii przeciwestrogenowej.

Uwagi dotyczące tego rozdziału są związane z błędną numeracją ryciny 24 (strona 70).

Rozdział *DYSKUSJA* liczy 11 stron. Dyskusja jest ciekawie poprowadzona i czyta się ją z dużym zainteresowaniem. Należy podkreślić, że Autor w sposób płynny, jasny i przekonujący omawia poszczególne wyniki badań własnych i w sposób krytyczny analizuje je z rezultatami uzyskanymi przez innych naukowców. Dyskusja prowadzona jest w oparciu o dobrą znajomość piśmiennictwa.

Wnioski stanowiące logiczne podsumowanie wyników rozprawy doktorskiej zawarto w 5 punktach.

Nieliczne uwagi czy nieścisłości w większości o charakterze redakcyjnym nie umniejszają wartości merytorycznej przedstawionej do recenzji pracy, którą oceniam bardzo wysoko.

Podsumowując rozprawę doktorską Lek. Karola Rogowskiego pt.: „*Ocena modulacyjnego działania tamoksyfenu na ekspresję i funkcję sparowanych immunoreceptorów kwasu sjałowego Siglec-5/14 w komórkowym modelu raka piersi*” oceniam pozytywnie, a uzyskane przez Doktorantkę nowatorskie wyniki mogą przyczynić się do lepszego zrozumienia powiązań terapii przeciwestrogenowej z mechanizmu nadzoru immunologicznego w procesie nowotworowym.

Niniejsza rozprawa doktorska odpowiada wymogom stawianym pracom doktorskim w myśl art. 787 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. z 2022 r. poz. 574).

Zwracam się zatem do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Karola Rogowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wysoka wartość merytoryczna pracy doktorskiej, jej nowatorski charakter, zastosowanie nowoczesnego warsztatu naukowego oraz jego pracowitość pozwalają wystąpić z prośbą do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o wyróżnienie przedłożonej pracy doktorskiej.



*Lublin, dn. 15 czerwca 2023 r.*

*Prof. dr hab. n. med. Tomasz Kocki*

