

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Celińskiej-Janowicz
pt. „*Wpływ wybranych polifenoli wchodzących w skład propolisu na proces
apoptozy komórek raka płaskonabłonkowego jamy ustnej*”

Przedstawiona do recenzji praca została wykonana w Samodzielnej Pracowni Analizy Leków Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Promotorem pracy jest dr hab. Wojciech Milyk, a celem badań była ocena wpływu wybranych polifenoli, które są składnikami propolisu na proces apoptozy komórek raka płaskonabłonkowego jamy ustnej.

Najnowsze dane epidemiologiczne wskazują, że liczba chorych na nowotwory w ostatnich latach stale rośnie osiągając w 2016 roku wartość ponad 180 tys. osób zdiagnozowanych. Stanowi to zatem bardzo duże wyzwanie nie tylko dla lekarzy, ale dla całego społeczeństwa. Zmiany nowotworowe dotyczyć mogą praktycznie każdego narządu w tym twarzoczaszki. Wśród nich możemy wyróżnić różne postaci morfologiczne i formy w tym: rak płaskonabłonkowy, chłoniak, mięsak, nowotwory małych gruczołów ślinowych, guzy zębopochodne czy czerniak złośliwy. Pierwszy z nich (rak płaskonabłonkowy) stanowi ponad 90% wszystkich nowotworów występujących w jamie ustnej. Pod względem terapeutycznym najczęściej stosuje się usunięcie miejsca zmienionego chorobowo, radioterapie i finalnie chemioterapię. Jednak podobnie jak z innymi typami nowotworów występują znaczące problemy na każdym etapie leczenia. Dlatego też prowadzi się poszukiwania nowych substancji oraz nowych właściwości biologicznych w kierunku ograniczania wzrostu i niszczenia komórek nowotworowych.

Oceniana praca doktorska ma układ typowy dla tego rodzaju prac i jest przedstawiona na 107 stronach, zawiera 24 rycin oraz w tabelę. Piśmiennictwo zawiera 176 trafnie dobrane pozycje z zakresu biologii medycznej. W znacznej części są to aktualne publikacje z ostatnich dziesięciu lat.

Dysertacja rozpoczyna się „Wykazem skrótów”, który doktorantka potraktowała jako rozdział. Następnie przedstawiła zagadnienia teoretyczne, które są podstawą do rozważań nad celem pracy. W tej części zostały opisane podstawy chorób nowotworowych twarzoczaszki ze szczególnym uwzględnieniem nowotworu jamy ustnej. Doktorantka przytoczyła zarówno dane epidemiologiczne, jak i etiologię choroby. Opisała również możliwe warianty terapii tego schorzenia. Następnie opisała pochodzenie polifenoli, których wpływ badała na linii komórkowej płaskonabłonkowego nowotworu jamy ustnej. Kontynuując tematykę polifenoli, w kolejnych rozdziałach opisała charakterystykę przedstawicieli tej grupy związków. Każda substancja została precyzyjnie scharakteryzowana poprzez określenie jej występowania w konkretnych roślinach leczniczych, następnie została przedstawiona jej struktura chemiczna i właściwości biologiczne. Najistotniejszym punktem części teoretycznej jest zwrócenie uwagi na działanie biologiczne produktu jakim jest propolis. Jego złożoność i działanie biologiczne jako całości dało podstawę do zastanowienia się przez Doktorantkę nad koniecznością zbadania wybranych składników propolisu pod kątem wpływu na mechanizmy związane z apoptozą. Tym samym Doktorantka sformułowała cel swojej rozprawy doktorskiej.

Cel pracy został przedstawiony na stronie 33. Jest on sformułowany w dwóch punktach: jako ocena wpływu sześciu wybranych polifenoli na proces apoptozy oraz jako ocena roli metabolizmu proliny i oksydazy prolinowej w regulacji apoptozy. Doktorantka badania zaplanowała przeprowadzić na linii komórkowej płaskonabłonkowego raka jamy ustnej (CAL-7).

Kolejnym rozdziałem są „Materiały i metody”. Doktorantka wymienia wszystkie odczynniki z jakich korzystała w trakcie badań wraz z określeniem poszczególnych producentów. Przedstawiła również wszystkie procedury jakie zastosowała w trakcie badań. Są one opisane dokładnie, zwłaszcza te dotyczące hodowli komórkowych. Wyniki samych badań zostały przedstawione w rozdziale piątym, gdzie podobnie jak w przypadku metod, materiał badawczy został opisany w podrozdziałach. Uporządkowuje to zatem całą pracę i umożliwia bezpośrednią analizę wyników danej metody badawczej. Wyniki zostały przedstawione w sposób konkretny oraz były zobrazowane wykresami na których Doktorantka porównywała właściwości badanych polifenoli.

Zwieńczeniem pracy są dwa końcowe rozdziały „Dyskusja” i „Wnioski”. W Dyskusji Pani magister wyjaśniła ideę prowadzonych badań i rozwinęła cel pracy trafnie go uzasadniając. Kolejno odnosiła się do prowadzonych analiz

i interpretowała wyniki wskazując co należałoby badać w dalszej kolejności jeśli chodzi o mechanizmy apoptozy w obecności polifenoli.

Wnioski Pani mgr Katarzyny Celińskiej-Janowicz są przedstawione w punktach i precyzyjnie podsumowują osiągnięcia Doktorantki. Wykazała ona, że badane polifenole obniżają przeżywalność badanych komórek nowotworowych oraz hamują biosyntezę DNA. Indukują one również apoptozę tych komórek. Ponadto Doktorantka przebadła i potwierdziła niektóre mechanizmy apoptozy jakie występują w obecności wybranych polifenoli.

Najistotniejszym rezultatem niniejszej dysertacji jest wykazanie, iż badane polifenole mogą stanowić podstawę strategii w badaniach nad nową terapią nowotworu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej.

Jako recenzent mam kilka drobnych uwag dotyczących pracy:

1. Jakże może mieć znaczenie różnorodności składu propolisu w zależności od jego pochodzenia na stężenie wybranych polifenoli i czy proporcje ich są stałe; jakie to może mieć znaczenie w kontekście przedstawionych przez Panią wniosków.
2. W badaniach biosyntezy DNA dodawała Pani płyn scyntylicyjny – jaki był jego skład, jak przekładała się pomiar radiometryczny, który podawany jest w jednostkach mocy dawki promieniowania na ilość wbudowanej tymidyny w strukturę DNA. Nie znalazłem też parametrów kolumny HILIC przy analizie LC-MSMS.

Pod względem technicznym praca jest sformatowana prawidłowo i przejrzysto. Można jedynie zauważyć np. brak ujednoliconego piśmiennictwa (raz są pełne nazwy czasopism, a raz skróty, czasami podawany jest numer DOI, a czasami nr wolumenu i numery stron). Przy podawaniu piśmiennictwa w większej liczbie pozycji np. str 22 (67, 68, 69) wystarczyłoby podać zakres np. (67-69).

Podsumowując, rozprawę doktorską oceniam bardzo dobrze, a drobne błędy edytorskie nie wpływają na pozytywny odbiór dysertacji. Rozprawa doktorska w pełni spełnia warunki określone w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z późniejszymi zmianami



i tym samym wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Białymstoku o dopuszczenie Pani mgr Katarzyny Celińskiej-Janowicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

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


Dr hab. n. farm. prof. UM Paweł Szymański