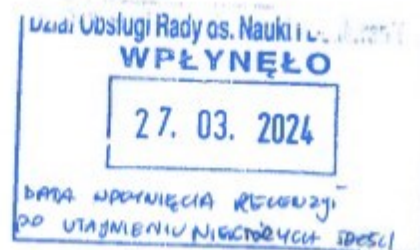




UNIwersytet
MEDYCZNY
W ŁODZI



Łódź, dn. 3 listopada 2023 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Agaty Mikołajczyk
„Rozwój innowacyjnego inhibitora drobnocząsteczkowego celującego zarówno w komórki nowotworowe, jak i mikrośrodowisko nowotworowe”

Praca doktorska mgr Agaty Mikołajczyk została wykonana w Dziale Badań Przedklinicznych Celon Pharma S.A. w ramach programu Doktorat Wdrożeniowy realizowanego w Studium Medycyny Molekularnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pod kierunkiem prof. dr hab. Bożeny Kamińskiej-Kaczmarek oraz promotora pomocniczego dr Delfiny Popiel. Celem badań było wyselekcjonowanie inhibitora wybranych kinaz oraz scharakteryzowanie jego profilu farmakologicznego jako potencjalnego terapeutycznego w leczeniu nowotworów krwi i eradykacji guzów litych.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska, przygotowana w języku polskim, obejmuje łącznie 167 stron maszynopisu i przyjęła formę pracy monograficznej podzielonej klasycznie na 7 następujących rozdziałów: Wstęp, Założenia i cele pracy, Materiały i metody, Wyniki, Dyskusja, Wnioski oraz Piśmiennictwo. Wyżej wymienione rozdziały zostały uzupełnione o wykaz stosowanych skrótów, streszczenia w języku polskim i w języku angielskim, dorobek publikacyjny Doktorantki, spisy rycin i tabel umieszczonych w pracy oraz opinie lokalnych komisji etycznych.

Co istotne, praca przygotowana została bardzo starannie, za co należą się wyrazy uznania dla Doktorantki oraz Pani Promotor i Promotora pomocniczego.

We Wstępie Doktorantka w bardzo przystępny, a jednocześnie wyczerpujący sposób wprowadza nas w tematykę prowadzonych badań. Rozdział rozpoczyna od ogólnej charakterystyki nowotworów złośliwych – skupiając się na ich epidemiologii. Następnie Doktorantka porusza temat kinaz z [REDAKTOWANO] oraz ich struktury, ekspresji i roli w komórkach prawidłowych, nowotworowych oraz mikrośrodowisku guza. Dalej omówione zostały znane małowcząsteczkowe inhibitory kinaz [REDAKTOWANO] oraz możliwe ich zastosowania w leczeniu nowotworów. Jako ostatnia omówiona została ścieżka rozwoju leków. Przyznam, że ta część Wstępu wydaje się – jako jedyna – zbyt szczegółowa i rozbudowana, a przedstawione treści można by zredukować do schematu czy krótszego opisu.

Cel główny i cele szczegółowe rozprawy zostały jednoznacznie określone: Doktorantka zaplanowała m.in. syntezę serii inhibitorów kinaz [REDAKTOWANO], wyselekcjonowanie – na podstawie testów przesiewowych – najbardziej obiecujących w kierunku terapeutyków chorób nowotworowych oraz charakterystykę wybranych inhibitorów w warunkach przedklinicznych (in vitro i in vivo), zgodnie ze schematem

wspomnianej wyżej ścieżki projektowania i rozwoju leków. Należy podkreślić, że wszystkie cele zostały osiągnięte w toku dalszych badań.

Rozdział Materiały i metody jest bardzo obszernym podsumowaniem technik zastosowanych przez Doktorantkę w trakcie realizacji prac badawczych. W ramach rozprawy stworzona została biblioteka ponad 400 związków, które następnie zostały poddane badaniom przesiewowym (pod kątem m.in. wpływu na aktywność wybranych kinaz, rozpuszczalności, stabilności). Na podstawie uzyskanych wyników wyselekcjonowano związki wiodące, których właściwości badano w warunkach *in vitro* (badanie wpływu na żywotność i wzrost komórek) oraz w modelach mysich – w kontekście m.in. biodystrybucji i aktywności przeciwnowotworowej. Należy przyznać, że warsztat badawczy zaprezentowany w rozprawie jest imponujący. Niemniej jednak zabrakło niezwykle istotnej informacji – mianowicie jaki był wkład pracy Doktorantki. Niestety, nie można tego jednoznacznie ocenić na podstawie treści zawartych w tym czy pozostałych rozdziałach rozprawy. Drobną uwagę dotyczy również nazwy komisji etycznej – zaprezentowana wersja „Lokalna Komisja Etyczna ds. Leczenia Zwierząt Laboratoryjnych w Polsce” jest nieprawidłowa.

W rozdziale Wyniki Doktorantka podsumowuje uzyskane dane doświadczalne, popierając tekst właściwie dobranymi i odpowiednio przygotowanymi rycinami i tabelami. Spośród wspomnianych już ponad 400 zsyntezowanych związków Doktorantka wytypowała trzy jako wiodące, potencjalne terapeutyki przeciwnowotworowe i dokonała ich bardzo obszernej charakterystyki. Analizując wyniki oraz śledząc zastosowany tryb selekcji nasunęła mi się pewna wątpliwość – czy Doktorantka wzięła pod uwagę brak „pełnej” selektywności wielu związków, w tym wiodących, wobec [REDAKTOWANE]? Czy dane literaturowe lub wyniki przeprowadzonych doświadczeń wskazują jak istotna jest selektywność inhibitorów względem badanych enzymów w kontekście działania biologicznego, w tym możliwych objawów ubocznych po zastosowaniu terapeutyku? Chciałbym również prosić o uzasadnienie konieczności przeprowadzenia badań opisanych w rozdziale 4.2.1.1 *Ocena aktywności i selektywności związków w teście oceniającym aktywność kinaz*. Interesują mnie również wyniki przedstawione w rozdziale 4.2.2.2 *Ocena wpływu związków na komórki ksenoprzeszczepów ludzkiej linii nowotworu skóry [REDAKTOWANE] w modelu mysim po podaniu doustnym*. Moje pytanie dotyczy konkretnie średnich stężeń związków w osoczu oraz homogenatach guzów z myszy – dlaczego badaniami nie objęto innych, „zdrowych” tkanek? Myślę, że taka informacja byłaby bardzo istotna dla poznania podstaw toksyczności (lub jej braku) związków wybranych do testów.

W kolejnych rozdziałach (Dyskusja oraz Wnioski) Doktorantka omawia najważniejsze obserwacje i osiągnięcia badawcze swojej pracy eksperymentalnej, wskazując na trzy związki: [REDAKTOWANE] jako najbardziej obiecujące i podkreślając korzystne właściwości farmakokinetyczne tego ostatniego w modelu mysim i szczurzym oraz jego korzystny wpływ na mikrośrodowisko guza. Dyskusja jest bardzo

ciekawa, a Doktorantka umiejętnie nawiązuje do doniesień literaturowych w kontekście znaczenia dokonanych przez siebie odkryć oraz planuje dalsze badania.

Po analizie treści Dyskusji i Wniosków, proponowałbym uzupełnienie Wstępu o krótką charakterystykę guzów „zimnych” i „ciepłych” – stanowiły one istotny wątek w tych rozdziałach. Ponadto, chciałbym prosić o omówienie perspektyw badawczych dla wyselekcjonowanych związków w kontekście wyników panelu mieloidalnego w modelu syngenicznym.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Agaty Mikołajczyk spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668) i składam do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o jej przyjęcie i dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na wysoki poziom merytoryczny recenzowanej rozprawy doktorskiej, potencjalnie duże znaczenie uzyskanych wyników dla świata nauki oraz możliwie bliską komercjalizację wyselekcjonowanych związków wnioskuję również o wyróżnienie rozprawy. Dodatkowo, chciałbym podkreślić bogactwo warsztatu badawczego, jakim posługiwała się Doktorantka. Metody, przy użyciu których Doktorantka uzyskiwała wyniki dyskutowane w rozprawie stanowią ciekawy i różnorodny zestaw, a ich opanowanie wymagało dużego zaangażowania ze strony Doktorantki.