

Katedra i Zakład
Fizjologii Wydział Nauk
Medycznych
w Katowicach

Katowice, 23.06.2025r.

40-752 Katowice, ul. Medyków 18
www.fizjologia.sum.edu.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Anny Brodziak pt. „Rola przekazywania β2-adrenergicznego w patogenezie raka brodawkowego nerki”

Kierownik Katedry

Prof. dr hab. n. med.
i n. o zdrowiu
Halina Jędrzejowska-
Szypułka

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32) 208 84 76
tel.: (+48 32) 252 50 87

fax: (+48 32) 252 60 77
fzjkatpl@sum.edu.pl



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

W Polsce według danych statystycznych Krajowego Rejestru Nowotworów z rakiem zmagają się ok. 1,17 mln Polaków co oznacza, że na każde 100 tys. osób 440 ma zdiagnozowaną jakąś postać nowotworu, a liczba nowych zachorowań w skali roku to blisko 170 tys. Nowotwory są po chorobach układu krążenia drugą przyczyną zgonów nie tylko w Polsce, ale i na świecie. Przyczyny chorób nowotworowych są bardzo różnorodne zaliczamy do nich rodzinne obciążenia genetyczne, czynniki środowiskowe, styl życia, dieta, a także brak zwyczaju i potrzeby wśród Polaków badań profilaktycznych, ale również musimy zaznaczyć ich słabą dostępność w wielu regionach kraju. Żeby prawidłowa komórka przekształciła się w nowotworową potrzeba najczęściej kilku mutacji w odpowiednich dla danego nowotworu genach, które można odziedziczyć, ale również nabyć pod wpływem mutagennych czynników środowiskowych takich jak promieniowanie UV, stosowanie używek np. palenie papierosów, zanieczyszczenie środowiska, chemizacja rolnictwa czy wysoko przetworzona żywność. Jednym z ważnych czynników środowiskowych jest również bardzo niehigieniczny tryb życia, mała ilość snu i duża ilość stresów z którymi mierzy się współczesny człowiek. To wszystko powoduje, że mamy świadomość, że liczba zachorowań nie będzie maleć, a wręcz przeciwnie spodziewamy się stałego wzrostu zachorowań na różnego typu nowotwory. Z drugiej strony coraz więcej wiemy na temat przyczyn powstania nowotworów jak i czynników, które zmniejszają ryzyko zachorowań i ta wiedza staje się coraz bardziej dostępna. Mamy poradniki o zdrowym odżywianiu, o dużym znaczeniu aktywności fizycznej, utrzymywaniu prawidłowej masy ciała, walki ze stresem, który silnie osłabia układ immunologiczny i o wpływie wielu

innych zachowań, które mogą osłabiać działanie czynników ryzyka zachorowania na nowotwory. Wszystko to co wyżej napisałam powoduje, że każde nowe badania, które może przyczynić się do wyjaśnienia mechanizmów czy pokazać nowe strategie leczenia nowotworów jest bardzo cenne.

Przedstawiona mi do oceny praca lekarz Anny Brodziak pt. „Rola przekąźnictwa β 2-adrenergicznego w patogenezie raka brodawkowego nerki” powstała w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, a promotorem jest prof. dr hab. n. med. Agnieszka Cudnoch-Jędrzejewska i prof. dr hab. n. med. Anna Małgorzata Czarnecka.

Praca skonstruowana jest w sposób typowy dla tego rodzaju opracowań i składa się z następujących części: wstępu (tutaj nazwany jest wprowadzeniem), założeń i celu pracy, materiału i metodyki, wyników badań, dyskusji, wniosków, podsumowaniem i wykazem ograniczeń tej pracy, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz piśmiennictwa liczącego 163 pozycji, wykazu tabel, rycin i wykazu stosowanych skrótów.

W bardzo dobrym wstępie liczącym 29 stron Doktorantka opisuje w wyczerpujący sposób klasyfikację raka nerkowokomórkowego, epidemiologię, czynniki ryzyka, sposoby leczenia oraz rokowania u pacjentów po zdiagnozowaniu raka brodawkowego nerki. Druga część wstępu dotyczy receptorów β -adrenergicznych ich podtypów, budowy, funkcji oraz leków wpływających na funkcjonowanie. W następnej części wstępu w wystarczający sposób omawia rolę tych receptorów w patofizjologii nowotworów złośliwych tzn. wpływ na ich proliferację, angiogenezę, odpowiedź immunologiczną i wpływ na macierzyste komórki nowotworowe, a także wpływ agonistów i antagonistów, które były stosowane w badaniach przedklinicznych w leczeniu nowotworów raka piersi, jelita grubego, żołądka i jajnika. Badania te dowodzą, że przekąźnictwo β -adrenergiczne ma wpływ na patofizjologię nowotworów. Jak dalej pisze Doktorantka leki z grupy β -blokerów są powszechnie stosowane w leczeniu m.in. nadciśnienia tętniczego, a istnieje związek pomiędzy nadciśnieniem tętniczym i rozwojem raka nerki. Z doniesień literaturowych nie ma obecnie

przekonywujących danych o roli receptorów β 2-adrenergicznych w patogenezie i patofizjologii raka nerkowokomórkowego, a zupełnie jest ich brak w odniesieniu do brodawkowatego raka nerki. Te wszystkie doniesienia upoważniają Doktorantkę do postawienia celów swojego doktoratu tj. w pierwszej części

1. Ocena poziomu ekspresji genu ADRB2 w dwóch najczęstszych podtypach histologicznych RCC;
2. Korelacja poziomu ekspresji genu ADRB2 z parametrami kliniczno-patomorfologicznymi pRCC;
3. Korelacja poziomu ekspresji genu ADRB2 z rokowaniem pacjentów z pRCC, a w drugiej do zbadania na liniach komórkowych wyprowadzonych z guza pierwotnego i przerzutowego zbadanie:
 1. wpływu agonistów i antagonistów β 2-ARs na żywotność komórek pRCC;
 2. ocenę wpływu agonistów i antagonistów β 2-ARs na ekspresję w komórkach nowotworowych genów związanych z fenotypem CSCs;
 3. ocenę wpływu agonistów i antagonistów β 2-ARs na ekspresję w komórkach nowotworowych genów związanych z angiogenezą.

W tej części napisałabym, że badania są przeprowadzane na liniach komercyjnych, bo tak w rzeczywistości jest, inaczej można zrozumieć, że Doktorantka samodzielnie wyprowadzała te linie. Poza tym uważam, że cele zostały postawione prawidłowo.

W rozdziale materiał i metody brakuje mi prostego schematu doświadczeń na komórka, który to bardzo ułatwiłby czytanie i ocenę tej części jak i dalszego opisu wyników. W teście oceny żywotności komórek napisałabym na czym polega ten test, a także od czego zależy tempo podziałów komórek bo jest różne w różnych liniach i w jaki sposób ustalono stosowaną dawkę salbutamolu i ICI-115,881. Na stronie 53 Doktorantka pisze „Dane dostępne w ramach projektu depmap wskazują, że badane linie komórkowe.....” na czym polega projekt dempa?

i dalej, że „ocenę qRT-PCR pod kątem ekspresji genów związanych z fenotypem macierzystych komórek nowotworowych (POU5F1, NES) oraz związanych z angiogenezą (genu VEGF-A kodującego białko VEGF-A oraz genu FLT1 (ang. Fms Related Receptor Tyrosine Kinase 1, inaczej VEGFR1) kodującego białko VEGFR1 przeprowadzona na komórkach linii Caki-2 i ACHN” dlaczego tylko na tych liniach komórkowych?

Opracowanie wyników znajduje się na 14 stronach w postaci przejrzystych rycin i tabel. W pierwszej części mamy wyniki analiz bioinformatycznej The Cancer Genome Atlas w postaci jasnych i przejrzystych rycin i tabel, których analiza jest łatwa i nie pozostawia żadnych wątpliwości, natomiast w tabeli 6 w tym rozdziale gdzie mamy charakterystykę pacjentów z rozpoznaniem brodawkowatego raka nerki i 9,54% pacjentów jest bez klasyfikacji zaawansowania klinicznego czy to byli mężczyźni czy kobiety? Bo musieli być zakwalifikowani do którejś z tych grup? W drugiej części mamy wyniki analizy qRT-PCR ekspresji genu ADRB2 w badanych liniach komórkowych w postaci przejrzystej tabeli. Natomiast w trzeciej wyniki wpływu β_2 -agonisty i antagonisty na żywotność komórek raka nerkowokomórkowego w postaci rycin. W ośmiu rycinach od 12 do 19 jest błędnie opisany salbutamol jako antagonist receptorów β_2 , a jest on przecież β_2 -mimetykiem, a więc agonistom.

W dyskusji Doktorantka konfrontuje swoje wyniki z bogatymi danymi literaturowymi. Dyskusja w moim odczuciu przeprowadzona jest prawidłowo nie mam do niej zastrzeżeń, a wnioski bezpośrednio wynikają z przeprowadzonych badań i analiz. Bardzo podoba mi się rozdział 8, który mówi o ograniczeniach, które należy wziąć pod uwagę przy interpretacji wyników. To naprawdę bardzo cenne gdy badacz potrafi rzetelnie i spokojnie podejść do swoich własnych badań i ma świadomość ich ograniczeń metodycznych i nie wyciąga „hura” optymistycznych wniosków. Jest to bardzo dojrzała postawa badacza.

Podsumowując, uważam badania przeprowadzone przez Doktorantkę lek. Annę Brodziak za wartościowe i ciekawe, które przybliżają nas do zrozumienia jaką

potencjalną rolę w patofizjologii brodawkowego raka nerki może odgrywać β 2-adrenergiczny przekaznictwo.

Dlatego też rekomenduje Radzie Dyscypliny Naukowej Nauki Medyczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego zgodnie z art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce dopuszczenie lekarz Anny Brodziak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku,

PROFESOR BADAWCZO-DYDAKTYCZNY
Katedry i Zakładu Fizjologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

prof. dr hab. n. med. i n. o zdrowiu
Halina Jędrzejowska-Szypułka