

Katowice, 2025-06-23

Recenzja

Rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Anny Brodziak pt. „Rola przekąźnictwa β_2 -adrenergicznego w patogenezie raka brodawkowego nerki”

Patogeneza raka nerkowokomórkowego (RCC), w tym jego rzadszych podtypów jest wciąż słabo poznana, i jeszcze długo pozostanie przedmiotem badań. Receptory adrenergiczne są postrzegane głównie przez pryzmat regulacji układu krążenia i napięcia mięśni gładkich, a leki modulujące ich aktywność znalazły zastosowanie w terapii chorób układu krążenia i chorób obturacyjnych płuc. Funkcja tych receptorów w patogenezie nowotworów jest fragmentaryczna, choć istnieją liczne przesłanki wskazujące na korzyści wynikające z hamowania zależnych od nich wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych.

Receptory β -adrenergiczne w strukturach nerki regulują przepływ krwi, filtrację kłębuszkową, równowagę elektrolitową, oraz wydzielanie reniny przez komórki przykłębuszkowe. Konsekwencją ich ekspresji w komórkach kanalików nerkowych jest również ich występowanie w wywodzących się z cewek komórkach nowotworowych RCC.

W swojej pracy Doktorantka podjęła się badań funkcji tych receptorów w patofizjologii RCC o utkaniu brodawkowatym, odnosząc wyniki do RCC o utkaniu jasnokomórkowym.

Omówienie rozprawy doktorskiej

W monografii doktorantka szeroko przedstawiła wiedzę na temat raka brodawkowego nerki, w tym epidemiologię i współczesną terapię systemową, rolę receptorów beta-adrenergicznych w fizjologii wraz z regulacją szlaków sygnałowych wewnątrzkomórkowych. Następnie szczegółowo omówiła wiedzę dotyczącą receptorów beta2-adrenergicznych w komórkach nowotworowych, w tym wpływu ich pobudzenia na metabolizm, proliferację i angiogenezę oraz aktywację synapsy immunologicznej. Następnie

doktorantka podsumowała często sprzeczne dane pochodzące z badań przedklinicznych, badania epidemiologiczne związane ze stosowaniem beta-adrenalityków, również u chorych na raka jasnokomórkowego nerki. Stosowanie beta-adrenolityków u tych chorych wydaje się przynosić korzyści wykraczające poza redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego.

Celem podjętych przez Doktorantkę badań była ocena roli receptorów β_2 -adrenergicznych w patofizjologii pRCC.

W ramach pierwszej części pracy Doktorantka wykonała analizę bioinformatyczną bazy TCGA wykazując ekspresję *ADRB2* kodującego receptor β_2 -adrenergiczny, podobną w nowotworach jasnokomórkowych i brodawkowatych. Doktorantka wykazała niższą ekspresję w nowotworach bardziej zaawansowanych, co przekładało się na gorsze rokowanie (krótszy PFS i OS).

W ramach drugiej części pracy Doktorantka przeprowadziła badania na 4 liniach komórkowych wyprowadzonych z guzów pierwotnych i przerzutowych RCC. Wyższą ekspresję *ADRB2* metodą RT-PCR Doktorantka wykazała w przypadku komórek linii wywodzących się pRCC (Caki-2, ACHN) niż cRCC (Caki-1, 786-O), co odniosła do trendu obserwowanego w analizie bioinformatycznej, obserwując zmniejszenie żywotności komórek obu linii pRCC pod β_2 -antagonisty (ICI-118,551). Natomiast agonista (salbutamol) nie wpływał na żywotność tych komórek. Dalsze eksperymenty dotyczyły ekspresji czynnika transkrypcyjnego *POU5F1* zaangażowanego w regulację proliferacji, migracji i inwazji komórek nowotworowych, *NES* (*nestyny*) związanej z agresywnym wzrostem, przerzutowaniem i złym rokowaniem nowotworów, *VEGF-A* – czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego i jego receptora *VEGFR1* powiązanych z neoangiogenezą. Komórki poddane działaniu ICI-118,551 (antagonisty) zwiększały ekspresję *POU5F* i *VEGFR1*, oraz zmniejszenie ekspresji *NES*, *VEGF-A*. Nie wykazano natomiast wpływu stymulacji receptora przez agonistę (salbutamol). Wyniki te wskazują na potencjalny udział hamowania receptora β_2 -adrenergicznego w hamowaniu proliferacji i progresji pRCC. Wyniki badań są ciekawe, nie pozwalają jednak na sformułowanie prostych implikacji klinicznych.

Dyskusja omawiająca wyniki prac cyklu jest poprawna, poparta adekwatnym, starannie dobrane tematycznie piśmiennictwem (163 pozycje). Sformułowano ograniczenia wynikające z metodyki pracy. Doktorantka trafnie wskazała na ograniczenia wynikające z badań na liniach komórkowych i braku ich interakcji z mikrośrodowiskiem guza.

Uwagi

Praca została przygotowana starannie, choć nie ustrzeżono się przed błędami. W opisach rycin 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 salbutamol został zaliczony do antagonistów.

Wątpliwości interpretacyjne rodzi prognostyczne znaczenie zmniejszenia ekspresji *ADRB2* wynikająca z obserwacji odwrotnej zależności pomiędzy ekspresją i stadium zaawansowania. Analiza przeżyć (PFS i OS) nie może zostać przeprowadzona bez uwzględnienia stadiów zaawansowania nowotworów. W takiej analizie nie można również pominąć stosowanych heterogennych i zmieniających się w czasie terapii.

Zastanawia również dobór genów, których ekspresję oceniono. Ten aspekt został zmarginalizowany w omówieniu założeń pracy. Wybiórczość ich doboru może zostać postrzeżona jako istotne ograniczenie wykonanych badań.

Powyższe uwagi nie podważają istotnej wartości merytorycznej przedstawionej do oceny rozprawy i wynikają jedynie z obowiązku recenzenta.

Bazy naukometryczne nie wskazują na rozpowszechnienie wyników w postaci publikacji pełnotekstowych.

Reasumując stwierdzam, że rozprawa doktorska **lek. Anny Brodziak** spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)".

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Chudek



