

dr hab. n. med. Anna Mucha-Małecka
Zakład Radioterapii
Narodowy Instytut Onkologii-Państwowy
Instytut Badawczy
ul. Garncarska 11
31-115 Kraków

Kraków, 22.12.2023 r.

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej mgr Karoliny Balik pt. „Mikrośrodowisko nowotworowe jako cel terapii personalizowanej”, wykonanej pod kierunkiem Dr hab. Anny Bajek, prof. UMK na Wydziale Lekarskim Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Podstawę formalną wykonania recenzji stanowi pismo prof. dr hab. Dariusza Grzanki – Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy z dnia 31.10.2023 roku (LADL.5201.1645.2023).

Zgodnie z raportem GLOBCAN z 2021 roku liczba zachorowań na nowotwory złośliwe oraz zgonów z ich powodu stale rośnie, w 2020 roku zanotowano 19 milionów nowych przypadków zachorowań i 10 milionów zgonów spowodowanych chorobą nowotworową w porównaniu do 14 milionów zachorowań i 8 milionów zgonów, które stwierdzono w 2012 roku. Nowotwory układu moczowo-płciowego zaliczane są do jednych z najczęściej występujących i stanowią duży problem epidemiologiczny i kliniczny. Rak prostaty jest jednym z najczęściej rozpoznawanych nowotworów u mężczyzn, natomiast rak pęcherza moczowego występuje nieco rzadziej u obu płci. Nowotwory tego regionu często są rozpoznawane w znacznym stopniu zaawansowania co wpływa niekorzystnie na wyniki leczenia. Rokowanie pogarsza również heterogenność tej grupy nowotworów, która jest jedną z przyczyn lekooporności. W ostatnich latach zwraca się również dużą uwagę na interakcje jakie zachodzą w mikrośrodowisku guza, ponieważ mogą one wpływać na zmianę wrażliwości komórek nowotworowych na zastosowane leczenie. Mikrośrodowisko guza składa się oprócz heterogennej grupy komórek nowotworowych z mezenchymalnych komórek macierzystych, fibroblastów związanych z rakiem oraz innych komórek. Znajdują się w nim również rozpuszczalne mediatory syntetyzowane przez wszystkie komórki które są w nim obecne.

Interakcje jakie zachodzą między komórkami nowotworowymi, a mikrośrodowiskiem mają wpływ na przebieg choroby nowotworowej oraz wyniki jej leczenia. Temat podjęty przez doktorantkę jest istotny z punktu widzenia klinicznego, może pomóc z indywidualnym doborze terapii u chorych na nowotwory.

Przedstawiona do oceny dysertacja napisana jest w sposób uporządkowany i przejrzysty. Zawiera 107 stron maszynopisu i posiada typowy układ dla dysertacji doktorskich. W tekście umieszczono 36 rycin i 4 tabele, co ułatwia zapoznanie się z prezentowanym materiałem i wynikami. Autorka cytuje 117 pozycji piśmiennictwa, z czego 86 zostało opublikowanych w ciągu ostatnich pięciu lat.

We „Wstępie” umieszczono aktualne dane epidemiologiczne dotyczące zachorowania na nowotwory złośliwe na świecie i w Polsce, ze szczególnym uwzględnieniem nowotworów układu moczowo-płciowego, które są przedmiotem pracy. Na uwagę zasługuje fakt, że Doktorantka porusza również aktualny w ostatnim okresie problem jakim jest pandemia COVID-19 i jej wpływ na diagnozowanie i leczenie nowotworów. Następnie szczegółowo opisano wpływ mikrośrodowiska guza na rozwój choroby nowotworowej. Przedstawiono jaką funkcję mogą pełnić mezenchymalne komórki macierzyste i fibroblasty w mikrośrodowisku guza. Omówiono na podstawie piśmiennictwa w jaki sposób mikrośrodowisko nowotworu może być wykorzystane jako cel terapii personalizowanej.

Celem przedstawionej pracy była analiza parakrynnego wpływu fibroblastów związanych z rakiem na komórki raka prostaty i raka pęcherza moczowego oraz zbadanie ich oporności na wybrane chemioterapeutyki. Kolejny cel to zbadanie parakrynnego wpływu mezenchymalnych komórek macierzystych na wrażliwość badanych komórek nowotworowych na wybrane leki.

W rozdziale „Materiały i metody” opisano dwie linie komórek nowotworowych (linię raka prostaty oraz linię raka pęcherza moczowego, obie dla raków w III stopniu zaawansowania klinicznego), które wykorzystano do badania oraz komórki reprezentujące mikrośrodowisko guza. Następnie szczegółowo przedstawiono jak wyglądała hodowla komórek wykorzystanych do badania i metoda przygotowania medium kondycjonowanego. Do oceny lekooporności zastosowano dla raka pęcherza moczowego ciprofloksacyne, natomiast dla raka prostaty cisplatynę. Dobór leków z punktu widzenia klinicysty jest właściwy. Przeprowadzono ocenę wpływu fibroblastów związanych z rakiem na sekretom komórek nowotworowych. Ocenę żywotności komórek nowotworowych oraz ich proliferacji przeprowadzono przy użyciu odpowiednio dobranych testów. Doktorantka przeprowadziła również ocenę wpływu fibroblastów związanych z rakiem na apoptozę komórek raka pęcherza moczowego i raka

prostaty oraz analizę ich wpływu na aktywację wybranych szlaków sygnalizacyjnych. Przeprowadzono analizę wpływu cząsteczek syntetyzowanych przez fibroblasty związane z rakiem na wrażliwość komórek raka prostaty i raka pęcherza moczowego na zastosowane chemioterapeutyki. Oceniono wrażliwość komórek nowotworowych wymienionych wcześniej nowotworów na leki po neutralizacji wybranych składników mikrośrodowiska guza. Sprawdzone również czy mediatory syntetyzowane przez mezenchymalne komórki macierzyste mają wpływ na wrażliwość komórek raka prostaty i pęcherza moczowego na stosowane leki. Wszystkie przeprowadzone doświadczenia zostały opisane z dużą starannością i przejrzystością. Doktorantka szczegółowo opisuje modele wykorzystane do analizy statystycznej.

W rozdziale „Wyniki” w sposób obszerny i szczegółowy omówione zostały wyniki przeprowadzonych badań. Rozdział pomimo znacznej objętości jest bardzo przejrzysty i czytelny. Przedstawienie wyników również w formie graficznej na 36 czytelnych rycinach ułatwia zapoznanie się z nimi. Wykazano, że fibroblasty związane z rakiem parakrynnie zwiększają żywotność, proliferację oraz oporność badanych komórek nowotworowych poprzez regulację ich sekretomu, szlaków sygnalizacyjnych oraz ekspresji białka p53. Zaobserwowano, że mezenchymalne komórki macierzyste parakrynnie promują wzrost i proliferację badanych komórek raka prostaty i raka pęcherza moczowego. Mogą one zarówno promować oporność, jak i uwrażliwiać komórki nowotworowe na stosowane leki. Wykazano, że istnieje ścisła zależność pomiędzy czynnikami wydzielanymi w mikrośrodowisku nowotworowym, a komórkami raka prostaty i raka pęcherza moczowego.

W „Dyskusji” Doktorantka w sposób poprawny interpretuje otrzymane wyniki w kontekście dostępnych danych literaturowych. Piśmiennictwo jest dobrane i cytowane w sposób właściwy.

Streszczenie w języku polskim i angielskim jest napisane w sposób zwięzły, a równocześnie zawiera istotne dla pracy informacje. W pracy umieszczono również praktyczny spis skrótów oraz wykaz tabel i rycin.

Wszystkie cele badawcze zostały zrealizowane. W rozdziale „Wnioski” przedstawiono zwięzłe podsumowanie wynikające z przeprowadzonej analizy. Dla klinicystów istotnym wnioskiem jest informacja, że neutralizacja czynnika wzrostu fibroblastów z mikrośrodowiska guza może być obiecującym kierunkiem badań nad strategią zwalczania lekooporności komórek raka prostaty i raka pęcherza moczowego.

Rozprawa jest pracą wyróżniającą się, porusza istotny dla klinicystów temat lekooporności, który niestety wpływa na pogorszenie wyników leczenia wielu nowotworów. Mam nadzieję, że niniejsza praca posłuży za przyczynek do dalszych badań nad mikrośrodowiskiem nowotworów i przysłuży się do dalszej poprawy wyników leczenia.

Autorka wykazała się odpowiednią wiedzą teoretyczną i nabyła umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych.

W związku z tym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, wniosek o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wnioskuje również o wyróżnienie pracy.

Z poważaniem

Anna Mucha - Małecka

dr hab. n. med.
Anna Mucha - Małecka
Specjalista radioterapii onkologicznej
7766050
lekarz