



dr hab. med. Rafał Pęksa, prof. uczelni

Katedra i Zakład Patomorfologii

Gdański Uniwersytet Medyczny

Recenzja rozprawy doktorskiej

Gdańsk, dn. 07.02.2025r.

Kochanek
prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

Z-ca Przewodniczącej
Rady Dyscypliny Nauki Medyczne

prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

Tytuł rozprawy: Ekspresja wybranych czynników związanych z niestabilnością genomową w gruczolakoraku przewodowym trzustki: ocena wartości prognostycznej oraz wpływu na chemiooporność komórek nowotworowych

Autor: mgr Karolina Buchholz

Promotor: Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Dariusz Grzanka

Promotor pomocniczy: Dr n. med. Anna Klimaszewska-Wiśniewska

Recenzję sporządziłem na wniosek Przewodniczącej Rady Dyscypliny Medyczne Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy (pisma z dnia 20.11.2024 r.)

Rozwój medycyny personalizowanej i poszukiwanie nowych biomarkerów nowotworowych stanowi jeden z kluczowych kierunków współczesnej onkologii. W tym kontekście, rozprawa doktorska Karoliny Buchholz podejmuje szczególnie istotny problem badawczy, koncentrując się na analizie ekspresji wybranych białek związanych z niestabilnością genomową w gruczolakoraku przewodowym trzustki. Jest to tym bardziej znaczące, że mimo postępów w diagnostyce i terapii nowotworów, rak trzustki pozostaje jednym z najbardziej śmiertelnych nowotworów, z pięcioletnim wskaźnikiem przeżycia na poziomie zaledwie 13%.

Rozprawa doktorska została przygotowana w formie cyklu publikacji uzupełnionych o niepublikowane wyniki badań. Praca liczy 106 stron i zawiera 70 pozycji piśmiennictwa, 3 tabele oraz 9 rycin. Na szczególną uwagę zasługuje interdyscyplinarne podejście badawcze, łączące analizy immunohistochemiczne, transkryptomyczne oraz eksperymenty in vitro.

Na szczególne podkreślenie zasługuje kompleksowość zastosowanego warsztatu badawczego. Doktorantka wykorzystała szereg zaawansowanych technik, w tym:

- Analizę immunohistochemiczną z użyciem makromacierzy tkankowych
- Zaawansowane techniki biologii molekularnej (PCR w czasie rzeczywistym, Western blot)
- Analizy bioinformatyczne danych z baz TCGA i GTEx
- Badania in vitro z wykorzystaniem linii komórkowych
- Testy funkcjonalne (prolifracja, migracja, potencjał klonogeny)
- Analizy odpowiedzi na chemioterapeutyki



Każda z zastosowanych metod została szczegółowo opisana i właściwie zwalidowana, co świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki.

Pierwsza publikacja wchodząca w skład rozprawy koncentruje się na analizie ekspresji cykliny F, RRM2 i SPDL1. Doktorantka wykazała znaczącą korelację między ekspresją tych białek a rokowaniem pacjentów. Szczególnie interesującym odkryciem jest zaobserwowana odwrotna korelacja między ekspresją SPDL1 na poziomie białka i mRNA a przeżyciem pacjentów, co sugeruje istotną rolę mechanizmów posttranskrypcyjnych. Przeprowadzona analiza immunohistochemiczna ujawniła heterogeniczność ekspresji w obrębie guza, wskazując na potencjalny wpływ mikrośrodowiska nowotworowego.

Druga publikacja poświęcona jest białku SKA3 i jego znaczeniu prognostycznemu w PDAC. Badania immunohistochemiczne wykazały, że wysoka ekspresja SKA3 na poziomie białkowym wiąże się z lepszym rokowaniem, szczególnie we wczesnych stadiach choroby. Jednocześnie analiza transkryptomiczna sugeruje odwrotną zależność, co stanowi intrygujący aspekt wymagający dalszych badań. Przeprowadzone analizy bioinformatyczne wskazują na udział SKA3 w regulacji podziału komórkowego i stabilności chromosomalnej.

Szczególnie wartościowym aspektem pracy jest wykazanie, że łączna analiza ekspresji badanych markerów może mieć większą wartość prognostyczną niż ocena pojedynczych czynników. Jest to istotne odkrycie w kontekście medycyny personalizowanej, gdzie poszukuje się wielomarkerowych sygnatur molekularnych. Doktorantka wykazała również, że:

1. Ekspresja SPDL1 może służyć jako niezależny marker prognostyczny w PDAC
2. Mechanizm działania SPDL1 jest złożony i zależy od kontekstu komórkowego
3. Modyfikacja ekspresji SPDL1 może wpływać na skuteczność standardowej chemioterapii
4. SKA3 wykazuje odmienne znaczenie prognostyczne w zależności od stadium zaawansowania nowotworu

Niepublikowane wyniki eksperymentalne istotnie wzbogacają wartość naukową rozprawy. Doktorantka wykazała, że wyciszenie ekspresji SPDL1 prowadzi do zmniejszenia potencjału proliferacyjnego i migracyjnego komórek nowotworowych. Co więcej, komórki z obniżoną ekspresją SPDL1 wykazują zwiększoną wrażliwość na standardowe leki przeciwnowotworowe, co otwiera nowe perspektywy terapeutyczne.

Do pewnych ograniczeń pracy należy zaliczyć:

- Brak badań funkcjonalnych w modelach zwierzęcych



- Konieczność dalszego wyjaśnienia mechanizmów regulujących ekspresję badanych białek
- Analizy mRNA i białka prowadzone na różnych kohortach pacjentów
- Stosunkowo niewielką liczebność pierwszej grupy badanej

Uzyskane wyniki otwierają szereg nowych możliwości badawczych, w tym:

1. Badania mechanizmów regulujących ekspresję SPDL1 i SKA3 na poziomie posttranskrypcyjnym
2. Analizę potencjalnego wykorzystania SPDL1 jako celu terapeutycznego
3. Walidację wartości prognostycznej badanych markerów w większych, wieloośrodkowych kohortach pacjentów
4. Badania nad rolą mikrośrodowiska nowotworowego w regulacji ekspresji badanych białek
5. Rozwój strategii terapeutycznych opartych na modulacji aktywności badanych czynników

Zwraca uwagę pewna nieścisłość dotycząca wartości Impact Factor drugiej publikacji (*International Journal of Molecular Sciences*). Podana wartość (5.600) odpowiada okresowi bezpośrednio po publikacji (kwiecień 2024), jednak w momencie składania dokumentacji (listopad 2024) obowiązywała już zaktualizowana wartość IF wynosząca 4.9.

Podsumowując, rozprawa doktorska nie tylko spełnia formalne wymagania, ale wnosi istotny wkład w zrozumienie biologii molekularnej raka trzustki. Uzyskane wyniki mają potencjał translacyjny i mogą przyczynić się do rozwoju nowych strategii diagnostycznych i terapeutycznych. Doktorantka wykazała się dojrzałością naukową, umiejętnością krytycznej analizy wyników oraz znajomością najnowszych trendów w onkologii molekularnej.

Rozprawa spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.). Biorąc powyższe pod uwagę, zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie Karoliny Buchholz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Rafał
Pęksa

Elektronicznie
podpisany przez
Rafał Pęksa
Data: 2025.02.17
21:45:03 +01'00'