

Recenzja rozprawy
Wniosek o wyznaczenie

Przewodnicząca
Rady Dyscypliny Nauki Medycznej

dr hab. Katarzyna Sierakowska, prof. UMK



UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

Łódź, dn. 25.05.2023r.

Dr hab. n. med. prof. UM Katarzyna Taran
Kierownik Pracowni Frakcjonowania
Izotopowego w Procesach Patologicznych
Zakład Patomorfologii
Katedra Onkologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
92-213 Łódź, ul. Pomorska 251
+48 426757625
katarzyna.taran@umed.lodz.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej

**pt.: „Origination of the concept of targeted, anti-evolutionary cancer therapy
and identification of potential molecular targets
for such therapy against clear cell renal cell carcinoma”
autorstwa lek. Adama Kowalewskiego.**

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

Promotor pomocniczy: Dr hab. n. med. prof. UMK Łukasz Szyłberg

Ewolucyjny charakter rozrostów nowotworowych jest niezwykle złożonym przedmiotem badań, a poznawanie trajektorii zmian w celu modyfikacji dotychczasowych protokołów terapeutycznych jest nowatorskim nurtem projektów naukowych, w który wpisuje się oceniana praca. Pojawienie się mechanizmów oporności na terapię w komórkach nowotworowych jest przyczyną porażek terapeutycznych i inne niż tradycyjne spojrzenie na leczenie onkologiczne daje nadzieję na ujawnienie nowych celów terapii z wykorzystaniem dynamiki ewolucyjnej.

Rak jasnokomórkowy nerki (clear cell renal cell carcinoma, ccRCC) jest przykładem nowotworu wysoce opornego na terapie ogólnoustrojowe. Po ujawnieniu się przerzutów, rokowanie staje się bardzo poważne, jednakże wskazuje się, że leczenie celowane może częściowo poprawić wskaźniki przeżycia chorych.

Rozwój terapii celowanych w raku nerki zapoczątkowany został wyjaśnieniem szlaków angiogenezy i interakcji ścieżek sygnałowych z zaburzeniami genetycznymi i metabolicznymi. Wprowadzenie nowych leków ukierunkowanych na VEGF i mTOR poprawiło przeżywalność chorych. Jednakże nadal ponad 20% pacjentów z ccRCC doświadcza nawrotu choroby w ciągu 5 lat po nefrektomii. W 2018 roku stworzono kompleksowy model ewolucji ccRCC, który wydaje się obecnie kluczowym dla personalizacji i optymalizacja leczenia w związku z ujawnianiem nowych biomarkerów.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska porusza niezwykle aktualną problematykę badań trajektorii ewolucyjnych nowotworów dla poszukiwania potencjalnych nowych celów strategii terapeutycznych i obejmuje zbiór trzech powiązanych tematycznie publikacji naukowych o całkowitym współczynniku oddziaływania $IF=13,714$ i 280 punktach wg MNiSW. Pierwsza z prac przedstawia aktualny stan wiedzy z zakresu podjętej przez Doktoranta tematyki, dwie kolejne na podstawie oryginalnych badań identyfikują nowe cele w procesie leczenia chorych z rakiem jasnokomórkowym nerki.

Ukazanie należących do rozprawy publikacji poprzedzone jest podziękowaniami, spisem treści, streszczeniami w języku angielskim i polskim, wykazem skrótów, wprowadzeniem w zagadnienia będące tematem pracy doktorskiej i ukazaniem celów rozprawy, a zakończone - podsumowującym przeglądem zagadnień zawartych w publikacjach, dotyczącym koncepcji celowanej, anty-ewolucyjnej terapii nowotworów i identyfikacji potencjalnych celów molekularnych w przypadku raka jasnokomórkowego nerki (w tym: wprowadzeniem, materiałami i metodami, wynikami, dyskusją oraz wnioskami). Na końcu rozprawy umieszczono wykaz 48 pozycji piśmiennictwa oraz oświadczenia współautorów. Odpowiednia forma pracy doktorskiej oraz wartość publikacji wyrażona współczynnikami bibliometrycznymi w pełni uzasadniają powstanie rozprawy. Zwarta struktura i esencjonalna zawartość pracy jednocześnie w jasny sposób ukazuje merytoryczne jej aspekty, jak i dowodzi gruntownej znajomości tematu i zaangażowania Doktoranta.

Celami badań ukazanych w powiązonym tematycznie cyklu prac stanowiących rozprawę doktorską lek. Adama Kowalewskiego były:

1. zaproponowanie nowatorskiego podejścia do terapii onkologicznej na przykładzie raka nerki

oraz

2. zidentyfikowanie nowych celów terapeutycznych w leczeniu raka nerki.

Oba z celów ukazują, tak istotny w onkologii – potencjalnie aplikacyjny charakter badań naukowych będących istotą rozprawy.

Pierwsza praca naukowa z przedstawionego do oceny cyklu to publikacja pogładowa: 'Targeting the Deterministic Evolutionary Trajectories of Clear Cell Renal Cell Carcinoma', która ukazała się w *Cancers (Cancers (Basel))*. 2020 9;12(11):3300. Współczynnik oddziaływania wynosi: IF=6,639 (140 punktów wg MNiSW). Udział Doktoranta, zgodnie z przedstawionym oświadczeniem, opierał się na stworzeniu koncepcji pracy i jej urzeczywistnieniu, interpretacji wyników oraz wiodącej roli w tworzeniu manuskryptu.

Publikacja jest przeglądem aktualnej wiedzy na temat ccRCC i trajektorii ewolucyjnych tego nowotworu w aspekcie potencjalnej odpowiedzi na terapię, opracowanym na podstawie 75 pozycji piśmiennictwa. We wprowadzeniu ukazano ccRCC jako współczesny problem onkologiczny. Sam wybór przedmiotu rozprawy – wskazuje na wagę, jaką Doktorant przykłada do potencjalnie aplikacyjnego charakteru wyników uzyskanych w toku badań. Następnie omówiono pochodzenie, ewolucję i patomechanizmy przerzutowania w przypadku ccRCC oraz przywołano siedem podtypów ewolucyjnych zaklasyfikowanych do czterech grup, w oparciu o podłoże molekularne i ewolucję nowotworu oraz przebieg kliniczny choroby.

Dodatkową wartością jest szerokie ukazanie strategii terapeutycznych w przypadku ccRCC ze szczególnym uwzględnieniem najnowszych z nich oraz wskazaniem rozwijającej się wiedzy na temat procesów ewolucyjnych w ccRCC. Ważną częścią pracy jest także udokumentowanie postępu jaki dokonał się w leczeniu raka jasnokomórkowego nerki oraz personalizacji procesu terapeutycznego.

Siedem deterministycznych trajektorii ewolucyjnych ccRCC, które korelują z fenotypami klinicznymi ukazano na rycinie 1 wraz z przewidywaną skutecznością strategii terapeutycznych w odniesieniu do poszczególnych ścieżek ewolucyjnych ccRCC, co zarówno promuje nowatorskie podejście do leczenia onkologicznego, jak i

wprowadza do badań oryginalnych w drugiej i trzeciej publikacji, należących do przedstawionego do oceny zbioru.

Badania oryginalne, w drugiej i trzeciej publikacji, pozwoliły na pełną realizację koncepcji rozprawy stworzonej przez Doktoranta, poprzez identyfikację nowych celów terapeutycznych w raku jasnokomórkowym nerki.

Druga z przedstawionych do oceny prac 'TRIP13 predicts poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma' jest kluczowa w tym zakresie. Ukazała się ona w Am J Cancer Res. 2020 1;10(9):2909-2918. Współczynnik oddziaływania wynosi: IF=6,166 (100 punktów wg MNiSW). Udział Doktoranta, zgodnie z oświadczeniem, opierał się na stworzeniu koncepcji pracy, jej zaplanowaniu i urzeczywistnieniu, współdziałanie w części badawczej, wykonaniu obliczeń analitycznych, interpretacji wyników oraz wiodącej roli w tworzeniu manuskryptu.

Badania przeprowadzono z wykorzystaniem nowoczesnej techniki mikromacierzy tkankowych na materiale pochodzącym od 87 chorych z rakiem jasnokomórkowym nerki, obejmującym pary: utkanie nowotworu i tkanki otaczające.

W pracy ukazano zróżnicowanie immunoekspresji TRIP13 w obrębie nowotworu i tkanek otaczających oraz udokumentowano związek pomiędzy czasem życia chorych a ocenianą immunohistochemicznie ekspresją TRIP13. Przeprowadzone analizy ujawniły, że całkowity czas przeżycia chorych z wysoką cytoplazmatyczną ekspresją białka TRIP13 był krótszy niż w przypadkach niskiej ekspresji badanego białka. Analiza przeżycia całkowitego doprowadziła do konkluzji, że zwiększona ekspresja TRIP13 jest niezależnym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym.

Należy podkreślić, że oprócz ilustracji kluczowych wyników tj. krzywych przeżycia chorych z jasnokomórkowym rakiem nerki w zależności od ekspresji cytoplazmatycznej i jądrowej TRIP13 ukazanych na rycinach 3 i 4, bardzo interesującą formą przedstawienia wyników w kontekście samych założeń rozprawy jest także schemat ukazany na rycinie 5, wpisujący ekspresję TRIP13 w całokształt ścieżek patogenetycznych ccRCC i ukazujący prawdopodobne interakcje TRIP13 w złożonej biologii tego nowotworu, w tym z uwzględnieniem związków ekspresji badanego białka z aktywacją szlaku PI3K/AKT/mTOR.

Doniesienia o roli białka TRIP13 w rozwoju oporności na chemioterapię np.: w nowotworach głowy i szyi, wskazują na wagę kolejnej konkluzji opartej na analizie

wyników przeprowadzonych badań, zawartej w omawianej publikacji tj. przypuszczenia, że TRIP13 jest istotnym czynnikiem oporności na terapie systemowe także w przypadku raka nerki. Znaleździło to wskazuje tym samym kierunek potencjalnych dalszych badań nad rolą i wykorzystaniem TRIP13 w modulowaniu odpowiedzi na leczenie.

Trzecia z przedstawionych do oceny prac 'Overexpression of KIF11 is a poor prognostic factor in clear cell renal cell carcinoma' dopełnia realizacji celów rozprawy poprzez ujawnienie kolejnego markera o znaczeniu prognostycznym - w tym przypadku KIF11, którego nadekspresję powiązano w pracy z niekorzystnym rokowaniem dla chorych z ccRCC. Publikacja ta ukazała się w Pol J Pathol 2022;73(2):82-87. Współczynnik oddziaływania wynosi: IF=0,909 (40 punktów wg MNiSW). Udział Doktoranta, zgodnie z oświadczeniem, opierał się na stworzeniu koncepcji pracy, jej zaplanowaniu i urzeczywistnieniu, współudziale w części badawczej, wykonaniu obliczeń analitycznych, interpretacji wyników oraz wiodącej roli w tworzeniu manuskryptu.

Podobnie jak w poprzedniej pracy, badania przeprowadzono z wykorzystaniem techniki mikromacierzy tkankowych, tworząc 88 par: utkanie nowotworu i tkanki otaczającej, w których oceniano immunoekspresję KIF11. Udokumentowano zróżnicowanie immunoekspresji badanego białka w obrębie nowotworu i tkanek otaczających, a ponadto cytoplazmatyczna immunoekspresja KIF11 okazała się dodatnio korelować z uniwersalnym czynnikiem prognostycznym w rozrostach nowotworowych - stopniem złośliwości histologicznej guza. Pozostaje to w zgodności z wynikami dotychczasowych badań dostępnych w literaturze przedmiotu, które ukazują korelacje między ekspresją białka KIF11 a cechami histoklinicznymi w różnych nowotworach złośliwych, takich jak np.: rak gruczołu krokowego, rak piersi, rak trzustki, czy rak płaskonabłonkowy krtani. Ta sama - cytoplazmatyczna ekspresja KIF11 dodatnio korelowała także w ocenianych badaniach ze śmiertelnością w przebiegu ccRCC. Wnioski z przeprowadzonej ewaluacji ukazują podwyższoną ekspresję KIF11 jako niekorzystny czynnik rokowniczy dla chorych z ccRCC i wskazują obniżanie ekspresji badanego białka jako nową strategię terapeutyczną w ccRCC.

Przedstawiona w publikacji sugestia, że KIF11 może odgrywać znaczącą rolę w procesach ewolucji ccRCC i powstawaniu przerzutów, także i w tej pracy wskazuje kierunek potencjalnych dalszych badań tj. analizę ekspresji KIF11 w aspekcie

procesów przejścia nabłonkowo-mezenchymalnego bezpośrednio powiązanego ze zdolnością migracyjną i inwazyjną komórek nowotworowych, z uwagi na fakt, że KIF11 promuje przejście nabłonkowo-mezenchymalne i aktywuje wiele mechanizmów molekularnych zaangażowanych w progresję raka, w tym szlak Wnt/katenina, PI3K/AKT/mTOR i MAPK/ERK.

We wszystkich przedstawionych do oceny pracach lek. Adam Kowalewski był pierwszym autorem oraz tworzył koncepcje badań i aktywnie uczestniczył w wielu etapach realizacji przedstawionych projektów naukowych.

Doktorant dokumentuje, że uzyskane w projekcie badawczym wyniki mogą być wykorzystane w badaniach translacyjnych, gdzie wpływ na ekspresję TRIP13 i KIF11 może posłużyć tworzeniu nowych protokołów leczniczych dla chorych z rakiem jasnokomórkowym nerki.

W oparciu o integracyjne podejście do terapii ccRCC, badania ukazane w rozprawie poszerzyły wiedzę na temat trajektorii ewolucyjnych raka jasnokomórkowego nerki, a co najważniejsze ujawniły nowe potencjalne cele terapeutyczne dla bardziej skutecznego i bardziej spersonalizowanego leczenia chorych z tym jakże problematycznym w praktyce klinicznej - nowotworem. Wyniki części doświadczalnej dokumentują złożoność patogenezy ccRCC i pomimo niewątpliwego aspektu praktycznego, ukazują również jak daleka jest jeszcze droga do osiągnięcia optymalnych efektów terapeutycznych. Nowatorską kwestią jest ukazanie nowych celów terapeutycznych w złożonym kontekście ewolucyjnych trajektorii ccRCC i dotychczasowych terapii.

W podsumowaniu recenzji stwierdzam, że złożona przez lek. Adama Kowalewskiego rozprawa doktorska zatytułowana 'Origination of the concept of targeted, anti-evolutionary cancer therapy and identification of potential molecular targets for such therapy against clear cell renal cell carcinoma' przedstawia oryginalne rozwiązanie problemu naukowego w dziedzinie nauk medycznych.

Doktorant udowodnił, że potrafi sformułować i rozwiązać problem naukowy, odpowiednio dobierając i wykorzystując narzędzia badawcze oraz zinterpretować i przedyskutować osiągnięte wyniki w oparciu o literaturę przedmiotu. Rozprawa wskazuje na dużą wiedzę teoretyczną i umiejętności praktyczne Doktoranta, zdolność

do samodzielnego prowadzenia badań w obszarze medycyny oraz szerokie możliwości dalszego rozwoju naukowego.

Biorąc powyższe pod uwagę, przedstawiona przez lek. Adama Kowalewskiego rozprawa spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, zatem wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie lek. Adama Kowalewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

W związku z nowością, wysoką wartością merytoryczną rozprawy i jej aplikacyjnym charakterem, udokumentowanymi publikacjami w uznanych czasopismach naukowych z wysokimi współczynnikami oddziaływania, dotychczasową liczbą cytowań oraz dużym stopniem indywidualnego zaangażowania Doktoranta na wielu etapach przedstawionych do oceny projektów badawczych wnioskuję także o wyróżnienie rozprawy.

Dr hab. n. med. prof. UM Katarzyna Taran
Kierownik Pracowni Frakcjonowania
Izotopowego w Procesach Patologicznych
Zakład Patomorfologii
Katedra Onkologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi



Signed by /
Podpisano przez:

Katarzyna Anna
Taran
Uniwersytet
Medyczny w Łodzi

Date / Data: 2023-
05-31 16:45

