

Rzeszów dn. 31.10.2023r.

Kierownik Zakładu Patomorfologii
Instytut Nauk Medycznych
Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Rzeszowski
dr hab. n. med. Ewa Kaznowska, prof. UR

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. Jędrzeja Borowczaka

**pt.: "Kinaza CDK9 jako nowy cel terapeutyczny oraz czynnik prognostyczny
w nowotworach złośliwych"**

W związku z uchwałą Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu z dn. 28.06.2023r mam zaszczyt przedstawić poniższą opinię.

Powierzona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Jędrzeja Borowczaka została przygotowana pod kierunkiem promotora dr. hab. n. med. Łukasza Szyłberga, prof. UMK. Liczy 107 stron i zawiera: wykaz skrótów użytych w dysertacji, wykaz publikacji stanowiących jej podstawę, wprowadzenie ze szczegółowym przedstawieniem roli kinaz cyklinozależnych w regulacji cyklu komórkowego komórek prawidłowych i nowotworowych, cel pracy z uzasadnieniem podjęcia tematyki badawczej, kserokopie cyklu publikacji, podsumowanie w formie dyskusji z podziałem na podrozdziały, wnioski, wykaz 83 pozycji literatury oraz streszczenia w języku polskim i angielskim



opracowane w sposób zwięzły. Całość uzupełniają oświadczenia współautorów potwierdzające istotny wkład Doktoranta w opracowanie koncepcji badań, analizie zebranych preparatów histopatologicznych i immunohistochemicznych, opracowanie i interpretację wyników, wykonanie analiz *in silico* i przygotowanie manuskryptów, co potwierdza dojrzałość i doskonale przygotowanie Doktoranta do prowadzenia samodzielnej pracy badawczej. Rozprawę doktorską wieńczy zgoda Komisji Bioetycznej na podjęcie eksperymentu badawczego.

Cykl 4 publikacji, na których opiera się rozprawa doktorska obejmuje dwie prace oryginalne: *“The Prognostic Role of CDK9 in Bladder Cancer”* i *“The prognostic role of p53 and its correlation with CDK9 in urothelial carcinoma”* oraz dwie prace poglądowe: *“CDK9: Therapeutic Perspective in HCC Therapy”* i *“CDK9 inhibitors in multiple myeloma: a review of progress and perspectives”*. Wyniki badań opublikowano w renomowanych wydawnictwach, a przeprowadzone badania stanowią znaczący dorobek naukowy, co poświadcza wysoka punktacja w zakresie IF 17,081 i 350 pkt MNiSW.

W rozdziale pt.: „Wprowadzenie” Doktorant przedstawia interesująco, a zarazem przejrzysto zagadnienia związane zarówno z postępowaniem terapii przeciwnowotworowych, rozważając ich ograniczenia i niepowodzenia. Wskazuje na możliwą rolę czynników kontrolujących cykl komórkowy, w tym rodzinę kinaz cyklinozależnych, a w szczególności udział CDK9 w elongacji transkrypcji, procesach naprawy DNA, produkcji białek antyapoptotycznych Bcl-2, XIAP, MYC i Mcl-1, które ostatecznie doprowadzają do niekontrolowanej proliferacji komórek nowotworowych wydłużając jednocześnie ich przeżycie. Analizując literaturę Doktorant trafnie wskazuje na nieścisłości dotyczące wyjaśnienia mechanizmu działania kinaz cyklinozależnych w określonych rodzajach tkanek nowotworowych i ich faktycznego znaczenia prognostycznego lub predykcyjnego, które mogą wynikać z odmienności budowy izomer białka CDK9. Dotychczas wykazano, że nadekspresja CDK9 wiąże się z wyższym stopniem histologicznej złośliwości i krótszym czasem przeżycia chorych z rakiem trzustki, endometrium czy kostniakomięśniakiem, w przypadku raka jajnika jest



istotnym czynnikiem ryzyka nawrotu. Z drugiej strony Doktorant zwraca uwagę na przeciwstawne wnioski wynikające z badań innych autorów, którzy wykazali pozytywny wpływ wysokiej ekspresji CDK9 na wydłużenie przeżycia chorych na raka piersi z chorobą resztkową po nieskutecznej chemioterapii neoadiuwantowej. Podejmując próbę usystematyzowania wiedzy na temat cząstek CDK9, a w szczególności znalezienia drogi skutecznego stosowania inhibitorów anty-CDK9 w leczeniu nowotworów złośliwych Doktorant sformułował następujące cele:

1. Ocena wartości predykcyjnej CDK9 w przewidywaniu rokowania pacjentów z nowotworami złośliwymi na przykładzie raka urotelialnego pęcherza moczowego.
2. Ocena korelacji między ekspresją CDK9 a występowaniem histopatologicznych cech złośliwości raka urotelialnego pęcherza moczowego.
3. Ocena korelacji pomiędzy ekspresją białek regulatorowych cyklu komórkowego i CDK9 oraz ich wpływu na rokowanie pacjentów z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego.
4. Analiza możliwości zastosowania inhibitorów CDK9 w terapii celowanej oraz zaproponowanie sposobu ich włączenia do obecnych schematów terapeutycznych.
5. Wskazanie, które grupy pacjentów mogą osiągnąć największe korzyści kliniczne w związku z hamowaniem aktywności CDK9.

W publikacji pt.: *“The Prognostic Role of CDK9 in Bladder Cancer”* Doktorant podjął próbę sprawdzenia, czy ekspresja CDK9 ma znaczenie prognostyczne w raku urotelialnym pęcherza moczowego. Badanie przeprowadzono w oparciu o materiał tkankowy chorych z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego, pochodzący z przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego TURBT oraz radykalnej cystektomii, utrwalony w formalinie i zatopiony w parafinie. Grupę badaną stanowili 72 chorzy z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego, podczas gdy do grupy kontrolnej wybrano 32 pacjentów z prawidłową błoną śluzową pęcherza moczowego. Ocenę ekspresji białka CDK9 wykonano metodą immunohistochemiczną. Wykazano, że wysoka ekspresja białka CDK9 wiąże się z niższym stopniem złośliwości raka



urotelialnego i dłuższym okresem przeżycia. Powyższa praca jest pierwszą opisaną jak dotąd w literaturze, co podkreśla jej wysoką wartość i innowacyjność.

W pracy pt.: „*The prognostic role of p53 and its correlation with CDK9 in urothelial carcinoma*” przebadano 67 chorych z rakiem urotelialnym i 32 stanowiących grupę kontrolną. Materiałem do badań podobnie jak w pierwszej pracy były tkanki raka urotelialnego FFPE oraz prawidłowa błona śluzowa pęcherza moczowego. Oceniono ekspresję białka p53 oraz CDK9, a wyniki zestawiono z histologiczną złośliwością guzów nowotworowych. Wykazano dodatnią korelację pomiędzy wysoką ekspresją białka p53 i nadekspresją białka CDK9 w grupie chorych z przerzutami raka urotelialnego i krótszym przeżyciem.

Część poglądowa rozprawy doktorskiej lek. Jędrzeja Borowczaka obejmuje pozostałe w cyklu publikacje “*CDK9: Therapeutic Perspective in HCC Therapy*”, w której Doktorant dokonuje przeglądu i usystematyzowania dotychczasowej wiedzy na temat stosowania inhibitorów kinazy CDK9 w leczeniu raka wątrobowokomórkowego oraz “*CDK9 inhibitors in multiple myeloma: a review of progress and perspectives*” będącą próbą wskazania optymalnej terapii w szpiczaku mnogim. Na wysoką ocenę pracy zasługuje podjęcie trudnego aspektu znaczenia i zastosowania klinicznego wyników badań własnych.

W dalszej części rozprawy Doktorant zawarł osiem wniosków, które korespondują z założonymi celami pracy.

W podsumowaniu rozprawa doktorska lek. Jędrzeja Borowczaka stanowi cenny wkład w rozwój nauki w zakresie badań ukierunkowanych na nowoczesną, celowaną terapię nowotworów złośliwych z zastosowaniem nowych biomarkerów. Posiada wysoką wartość naukową i potwierdza bardzo dobre przygotowanie teoretyczne oraz opanowanie warsztatu badawczego Doktoranta oraz zdolność do krytycznej oceny wyników eksperymentu naukowego. Jest napisana poprawną polszczyzną i zaprezentowana w sposób staranny. Doktorant wykazał się ponadto umiejętnością wyboru i analizy literatury specjalistycznej wykraczającej tematycznie daleko poza jego specjalizację. Drobne błędy edytorskie nie umniejszają wartości pracy.



W mojej opinii recenzowana rozprawa spełnia wymogi stawiane tego rodzaju pracom na stopień doktora nauk medycznych.

W związku z powyższym wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie lek. Jędrzeja Borowczaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na innowacyjność i wysoką ocenę merytoryczną pracy składam wniosek o jej wyróżnienie.

KIEROWNIK
Klinicznego Zakładu Patomorfologii

dr hab. n. med. Ewa Kozłowska prof. UR
SPECJALISTA PATOMORFOLOG