



*Recenzje naukowe
Wiedza i Innowacje*
Białostockie Centrum Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie w Białymstoku



RPW/5942/2023

Data: 2023-10-11

prof. dr hab. Małgorzata Pawłowska

Dr hab. n. med. Luiza Kańczuga-Koda

Białystok, 02.10.2023 r.

Zakład Patomorfologii

Białostockie Centrum Onkologii

im. Marii Skłodowskiej-Curie

ul. Ogrodowa 12, 15-027 Białystok

RECENZJA

rozprawy doktorskiej Jędrzeja Borowczaka pod tytułem: „Kinaza CDK9 jako nowy cel terapeutyczny oraz czynnik prognostyczny w nowotworach złośliwych”

wykonanej w Zakładzie Patomorfologii, Placentologii i Hematologii Klinicznej Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, pod kierownictwem dr hab. n. med. Łukasza Szylberga.

Znaczący postęp w terapii onkologicznej, powszechny dostęp do badań profilaktycznych oraz zaawansowany rozwój metod diagnostycznych pozwala na wykrycie zmian nowotworowych w coraz wcześniejszym stadium. W szczególności rozwój metod badawczych skłania naukowców do poszukiwań nowych, specyficznych markerów prognostycznych i predykcyjnych, które w sposób realny wpłynęłyby na leczenie pacjentów onkologicznych. W leczeniu nowotworów pojawia się coraz więcej biologicznych cząsteczek, tzw. “celów molekularnych”, które znacząco mogą poprawić możliwość leczenia chorób nowotworowych pozwalając na personalizowanie leczenia. Do klasy leków biologicznych ukierunkowanych molekularnie należy szeroka grupa substancji o działaniu przeciwnowotworowym, wykorzystujących w swoim działaniu hamowanie molekularnych mechanizmów powstawania i progresji nowotworów, np. opartych o przekazywanie sygnału podczas podziału komórkowego. W ten nurt doskonale wpisuje się cykl prac stanowiący rozprawę doktorską opracowaną przez lek. Jędrzeja Borowczaka poświęconych ocenie kinazy CDK9 jako nowego celu terapeutycznego oraz czynnika prognostycznego w nowotworach złośliwych, ze szczególnym uwzględnieniem raka urotelialnego pęcherza moczowego, raka wątrobowokomórkowego oraz zmian złośliwych wywodzących się z układu krwiotwórczego.

S. p. n.

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska liczy 107 stron i obejmuje: wykaz stosowanych skrótów, wykaz publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, wstęp z podrozdziałem określającym cele pracy uzasadniające podjętą tematykę badawczą, kserokopie czterech publikacji, podsumowanie i omówienie wyników przeprowadzonych analiz, spis literatury, streszczenia w języku polskim i w języku angielskim, informacje o charakterze udziału współautorów w publikacjach, kserokopię zgody komisji bioetycznej na prowadzenie badań oraz listę obecności na posiedzeniu Komisji Bioetycznej z dn. 22.11.2022 roku.

Rozprawę doktorską lek. Jędrzeja Borowczaka stanowi spójny tematycznie cykl czterech artykułów naukowych opublikowanych w renomowanych czasopismach (dwóch prac oryginalnych oraz dwóch manuskryptów poglądowych): 1 - Jędrzej Borowczak, Krzysztof Szczerbowski, Mateusz Maniewski, Marek Zdrenka, Piotr Słupski, Paulina Antosik, Sylwia Kołodziejska, Marta Sekielska-Domanowska, Mariusz Dubiel, Magdalena Bodnar, Łukasz Szylberg. The Prognostic Role of CDK9 in Bladder Cancer. *Cancers (Basel)* 2022 Mar; 14(6): 1492, (IF= 6.575), 2 - Jędrzej Borowczak, Krzysztof Szczerbowski, Mateusz Maniewski, Marek Zdrenka, Piotr Słupski, Hanna Andrusiewicz, Joanna Łysik-Miśkurka, Paula Rutkiewicz, Magdalena Bodnar, Łukasz Szylberg. The prognostic role of p53 and its correlation with CDK9 in urothelial carcinoma. *Clin Transl Oncol.* 2023; 25(3): 830–840, (IF= 3.340), 3 - Jędrzej Borowczak, Krzysztof Szczerbowski, Ewa Stec, Dariusz Grzanka and Łukasz Szylberg. CDK9: Therapeutic Perspective in HCC Therapy. *Curr. Cancer Drug Targets*, 2022: 20, 318-324, (IF= 3.428), 4 - Jędrzej Borowczak, Krzysztof Szczerbowski, Navid Ahmadi, Łukasz Szylberg. CDK9 inhibitors in multiple myeloma: a review of progress and perspectives. *Med Oncol.* 2022; 39(4): 39, (IF= 3.738). Łączna wartość Impact Factor (IF) publikacji wchodzących w skład niniejszej rozprawy wynosi 17.081. Wysoki sumaryczny IF wskazuje, że badania zostały właściwie zaplanowane i przeprowadzone przez Doktoranta, a także prezentują wysoki poziom naukowy. Przedłożone publikacje wskazują na znaczący udział Doktoranta w powstaniu poszczególnych prac, czego wyrazem jest pozycja pierwszego autora w opracowaniach zbiorowych oraz załączone oświadczenia współautorów publikacji. Doktorant odegrał wiodącą rolę w opracowaniu koncepcji naukowej prac, analizie zebranych preparatów histopatologicznych i

 2

immunohistochemicznych, opracowaniu i interpretacji uzyskanych wyników wraz z przygotowaniem rycin i tabel, wykonaniu analizy *in silico*, poszukiwaniu źródeł literaturowych oraz przygotowaniu manuskryptów do publikacji. Załączone kserokopie publikacji o dobrej jakości zawierają szczegółowo opisaną metodykę, analizę oraz interpretację wyników, a także nie budzą pod względem merytorycznym żadnych zastrzeżeń.

W szczegółowym i ciekawie napisanym Wstępie rozprawy Doktorant omawia charakterystykę białek z rodziny kinaz zależnych od cyklin (CDK), ze szczególnym uwzględnieniem CDK9, a także wyjaśnia ich udział w kontroli cyklu komórkowego. Stosując ryciny szlaków sygnałowych Doktorant ułatwia zrozumienie szczegółowo opisanych etapów. Następnie, Doktorant przedstawia zarys wiedzy dotyczącej roli prognostycznej białka CDK9 i potencjalnego wykorzystania jego inhibitorów w terapii onkologicznej. Reasumując, lektura tego rozdziału wskazuje na bardzo dobrą znajomość problematyki tematu niniejszej rozprawy doktorskiej i pozwala zrozumieć zasadność prowadzonych badań naukowych.

W oparciu o powyższe zagadnienia Doktorant sformułował następujące cele: ocenę wartości predykcyjnej CDK9 w przewidywaniu rokowania pacjentów z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego, a także korelację pomiędzy badanym białkiem i cechami morfologicznymi oraz ekspresją białek regulatorowych cyklu komórkowego. Doktorant podjął również próbę analizy możliwości zastosowania inhibitorów CDK9 w terapii celowanej oraz wskazania grupy pacjentów, którzy mogliby osiągnąć największe korzyści kliniczne. Założenia i cele pracy zostały sformułowane zwięźle i całościowo ujmują problem, któremu poświęcona jest rozprawa. Warto zwrócić uwagę na fakt, iż postawione przez Autora cele badań posiadają istotny aspekt praktyczny.

Badania własne przeprowadzono w oparciu o archiwalny materiał tkankowy w postaci bloczków parafinowych pochodzących od 72 pacjentów z rozpoznanym rakiem urotelialnym pęcherza moczowego, poddanych przecerkowej resekcji guza pęcherza moczowego (TURBT, ang. *transurethral resection of bladder tumour*) lub radykalnej cystektomii (RC, ang. *radical cystectomy*) na Oddziale Urologii. Grupę kontrolną stanowiło 32 pacjentów, u których potwierdzono w wycinkach tkankowych

prawidłową błonę śluzową pęcherza moczowego. W celu określenia ekspresji białka CDK9 w badanym materiale wykonano barwienia metodą immunohistochemiczną. Ponadto, dokonano korelacji białka CDK9 w odniesieniu do stopnia zaawansowania zmiany, rozmiaru guza, obecności przerzutów do lokalnych węzłów chłonnych i narządów odległych oraz stopnia miejscowego zaawansowania w oparciu o naciekanie błony mięśniowej właściwej, a także ekspresji białek regulatorowych cyklu komórkowego. Szczegółowy opis analizy barwień immunohistochemicznych pod mikroskopem świetlnym świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu merytorycznym Doktoranta.

W kolejnej publikacji, będącej kontynuacją oceny wartości prognostycznej CDK9 w korelacji z białkiem p53, badania przeprowadzono w oparciu o materiał tkankowy w postaci bloczków parafinowych, pozyskany od 67 pacjentów z rakiem urotelialnym oraz grupę kontrolną, którą stanowiło 32 wycinki tkankowe prawidłowej błony śluzowej pęcherza moczowego, zatopione w parafinie. W celu walidacji uzyskanych wyników wykonano analizę „in silico” w oparciu o dane zebrane w The Human Pathology Atlas, cBioPortal i The Cancer Genome Atlas. Założeniem pracy było sprawdzenie, czy znaczenie prognostyczne CDK9 zmienia się w zależności od wysokości ekspresji i obecności mutacji białka p53.

Drugą część doktoratu stanowi wykaz dwóch manuskryptów poglądowych, w których Doktorant przedstawia usystematyzowanie dotychczasowej wiedzy na temat możliwości zastosowania inhibitorów CDK9 w terapii celowanej u chorych na raka wątrobowokomórkowego oraz nowotwory hematologiczne. Tematyka podjętej analizy w pracach poglądowych bezpośrednio łączy się z badaniami własnymi, co pozwala zrozumieć zasadność klinicznego aspektu badań nad białkiem CDK9.

W rozdziale “Podsumowanie” Autor dysertacji w przejrzysty sposób dla czytelnika konkluduje całość przeprowadzonych analiz. Zrozumienie zawartych w nim treści ułatwia wyodrębnienie podrozdziałów, w których Doktorant ustosunkowuje się krytycznie do najważniejszych wyników badań własnych, co świadczy o dojrzałości naukowej Doktoranta. Należy podkreślić, iż wyniki badań dotyczące relacji pomiędzy ekspresją CDK9 u chorych na raka pęcherza moczowego a rokowaniem zostały udokumentowane w przedłożonej rozprawie doktorskiej po raz pierwszy w literaturze.

Wyniki pracy doktorskiej Doktorant podsumował w 8 zwięźle sformułowanych wnioskach, odpowiadających założonym celom.

Rozdziały „Wprowadzenie” oraz „Dyskusja” oparte są o starannie zebrane piśmiennictwo uwzględniające najnowsze doniesienia, liczące 83 pozycje. Większość pozycji piśmiennictwa stanowią prace oryginalne w języku angielskim, z ostatnich dziesięciu lat.

Dysertację kończą zwięźle streszczenia w języku polskim i angielskim.

Podsumowując, pragnę stwierdzić, że przedłożona przez Pana Jędrzeja Borowczaka rozprawa doktorska jest pełnowartościową pracą, która wnosi poważny wkład do wiedzy na temat nowych, potencjalnych markerów w raku pęcherza moczowego i jest oryginalnym i wartościowym osiągnięciem naukowym., którego wyniki zostały opublikowane w renomowanych, międzynarodowych czasopismach naukowych, o wysokim współczynniku oddziaływania (IF). Ponadto, Doktorant wykazał się umiejętnością tworzenia hipotezy badawczej, zaplanowania oraz wykonania założonych eksperymentów, analizy uzyskanych wyników, a także sformułowania prawidłowych wniosków. Dysertacja napisana jest prawidłową polszczyzną, w sposób uporządkowany i przejrzysty oraz z dbałością o szatę graficzną. Nieliczne błędy literowe nie wpływają na jej wartość merytoryczną

W mojej ocenie, recenzowana praca spełnia wszystkie kryteria stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych i wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, o dopuszczenie Pana Jędrzeja Borowczaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę szeroki zakres oraz bardzo wysoki poziom badań w recenzowanej pracy, składam również wniosek o wyróżnienie przedłożonej do recenzji rozprawy doktorskiej.

Dr hab. n. med. Luiza Kańczuga-Koda


KIEROWNIK
Zakładu Patomorfologii
Białostockiego Centrum Onkologii
dr hab. med. Luiza Kańczuga-Koda