

Recenzje naukowe  
Wniosek o imię i nazwisko  
Prodziekan  
Wydział Lekarskiego  
ds. Nauki  
prof. dr hab. Małgorzata Pawłowska



UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO  
w POZNANIU

ZAKŁAD IMMUNOBIOLOGII

dr hab. n o zdr. Jakub Żurawski

CBM

ul. Rokietnicka 8

60-806 Poznań

tel.: 61 854 7653

e-mail: zurawski@ump.edu.pl

Poznań, dnia 21 września 2023 r.

### Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. Jędrzeja Borowczaka.

Tytuł pracy: „Kinaza CDK9 jako nowy cel terapeutyczny oraz czynnik prognostyczny w nowotworach złośliwych”.

Promotor: dr hab. n. med. Łukasz Szyłberg, prof. UMK.

W odpowiedzi na prośbę Pani dr hab. prof. UMK Katarzyny Sierakowskiej, Przewodniczącej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, zapoznałem się z manuskryptem rozprawy doktorskiej autorstwa lek. Jędrzeja Borowczaka, pt.: „Kinaza CDK9 jako nowy cel terapeutyczny oraz czynnik prognostyczny w nowotworach złośliwych”. Przedstawione do recenzji osiągnięcie jest podstawą do wnioskowania o stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne i obejmuje cztery publikacje o łącznej wartości Impact Factor - 17,081 i punktacji MNiSW – 350.

Rak pęcherza moczowego jest dziewiątym co do częstości występowania nowotworem złośliwym na świecie. Najczęściej diagnozowanym podtypem histologicznym jest rak uroterialny, który stanowi prawie 90% przypadków. Ponad połowa chorych jest diagnozowana we wczesnym stadium choroby i skutecznie leczona chirurgicznie. W związku z tym 5-letni wskaźnik przeżycia wynosi ponad 77%. Niestety wskaźnik ten drastycznie spada osiągając około 5% w sytuacji gdy rozpoznanie obejmuje również przerzuty do innych narządów.

Niedawno zostały zatwierdzone dwa schematy leczenia raka pęcherza moczowego. Należą do nich inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych i inhibitory kinazy tyrozynowej receptora czynnika wzrostu fibroblastów. Niestety odnotowuje się częstą

chemiooporność. W związku z tym uzasadnione są kolejne badania mające na celu poszukiwanie nowych markerów prognostycznych, które będą mogły być wykorzystane we wczesnej diagnostyce nowotworów dróg moczowych.

W przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej, znalazły się dwa artykuły badawcze. Grupa badana składała się z wycinków tkankowych raka pęcherza moczowego pochodzących od 67/72 chorych (w zależności od publikacji). Z kolei grupę kontrolną stanowiły wycinki tkankowe prawidłowej błony śluzowej pęcherza moczowego pochodzące od 32 osób. Materiał tkankowy zebrano w trakcie przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego lub radykalnej cystektomii.

Badania wykonane przez Doktoranta zostały przeprowadzone zgodnie z Deklaracją Helsińską, a protokół badawczy został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną (KB881/2029).

### ***Ocena osiągnięć naukowych Kandydata***

Doktorant jest współautorem ośmiu artykułów naukowych, których sumaryczny Impact Factor wynosi 43,509, a punktacja MNiSW - 590. Na uwagę zasługuje fakt, iż w pięciu artykułach jest pierwszym autorem. W pozostałych jest drugim, trzecim i siódmym współautorem.

Uważam, że dorobek naukowy lek. Jędrzeja Borowczaka jest spójny tematycznie obejmujący zagadnienia związane z biologią i leczeniem nowotworów i pod względem formalnym wystarczający.

### ***Ocena układu rozprawy doktorskiej (w tym informacje o poszczególnych częściach składowych)***

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska napisana jest w języku polskim z zachowaniem typowego układu dla tego typu prac. Zawiera następujące rozdziały: wykaz publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, wprowadzenie, cel pracy z uzasadnieniem podjętej tematyki badawczej, publikacje, podsumowanie, wnioski, spis literatury, streszczenie w języku polskim i angielskim, oświadczenia współautorów, zgoda komisji bioetycznej na prowadzenie badań.

Doktorant umieścił na początku manuskryptu wykaz stosowanych w dysertacji skrótów. Ponadto praca zawiera trzy ryciny. Dwie z nich zostały umieszczone przez Autora w Rozdziale 2, a jedna w Podrozdziale 5.3.

Tekst manuskryptu został napisany zgodnie z regułami języka polskiego. Konstrukcje gramatyczne zdań są poprawne i jasne. Tekst został sformatowany w akapity, z zachowaniem

konsekwencji edytorskiej w zakresie wcięć i rozmieszczenia głównych partii treści. Odstępy międzywierszowe są stałe.

### ***Ocena zastosowanego piśmiennictwa w ramach rozprawy doktorskiej***

Rozdział „Literatura” zawiera 83 pozycje. Dobór ich uważam za poprawny. Autor w/w pozycje piśmiennicze cytował w Rozdziale 2- Wprowadzenie i w rozdziale 5- Podsumowanie.

### ***Wskazania oraz ocena celu pracy kandydata***

Autor w punktach przedstawił główne cele badań. Obejmują one ocenę wartości predykcyjnej CDK9 w przewidywaniu rokowania pacjentów z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego. Poza tym ocenę korelacji między ekspresją CDK9 a występowaniem histopatologicznych cech złośliwości tego raka i ocenę korelacji pomiędzy ekspresją białek regulatorowych cyklu komórkowego i CDK9 oraz ich wpływu na rokowanie tych pacjentów. Analizę możliwości zastosowania inhibitorów CDK9 w terapii celowanej oraz zaproponowanie sposobu ich włączenia do obecnych schematów terapeutycznych. A także wskazanie, które grupy pacjentów mogą osiągnąć największe korzyści kliniczne w związku z hamowaniem aktywności CDK9.

Doktorant w rozdziale 3 dysertacji przedstawił następnie szczegółowe cele realizowane w czterech publikacjach, które stanowią podstawę rozprawy doktorskiej.

Cel i zadania badawcze zostały przedstawione w poprawny sposób.

### ***Wskazania oraz ocena zastosowanych metod badawczych***

Autor do realizacji wyznaczonych celów wykorzystał wyniki badań immunohistochemicznej ekspresji białka p53 i CDK9 zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej. Ilościowa ocena reakcji immunohistochemicznych została przeprowadzona przy użyciu programu komputerowego ImageJ z wtyczką dedykowaną dla badań immunohistochemicznych.

Poza tym Doktorant przeprowadził analizę *in silico* przy użyciu danych zebranych z baz danych: The Human Pathology Atlas, cBioPortal, The Cancer Genome Atlas.

Wybrana grupa do analizy w The Cancer Genome Atlas składała się z 406 pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem urotelialnym.

Uważam, że zastosowane metody badawcze są prawidłowo dobrane i wynikają z przyjętych przez Autora celów badania.

### ***Ocena części rozprawy doktorskiej dotyczącej omówienia wyników badań***

Rozdział „Podsumowanie” jest rzetelnie przygotowany przez Doktoranta. W tej części rozprawy doktorskiej Autor odnosi się do ponad pięćdziesięciu pozycji piśmienniczych. W bardzo precyzyjny i merytoryczny sposób dyskutuje z wynikami innych badaczy. Na uwagę zasługuje również fakt, że Autor mierzy się także z trudnościami wynikającymi z braku doniesień piśmienniczych dotyczących ekspresji CDK9 w raku pęcherza moczowego.

### ***Ocena czy rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego***

Dwa artykuły pogładowe włączone do cyklu publikacji osiągnięcia miały z jednej strony na celu usystematyzowanie wiadomości dotyczących zastosowania inhibitorów kinazy CDK9 w raku wątrobowokomórkowym („CDK9: Therapeutic perspective in HCC therapy”). Z drugiej strony Autorzy podjęli się próby analizy interakcji pomiędzy blokerami CDK9 a lekami stosowanymi obecnie w praktyce klinicznej, a także znalezieniu alternatywnego rozwiązania dla hamowania aktywności CDK9 („CDK9 inhibitors in multiple myeloma: a review of progress and perspectives”). Na podstawie tych doniesień o niejednoznacznej roli CDK9 w prognostyce rokowania w nowotworach złośliwych, Doktorant w swoich badaniach podjął próbę odpowiedzi na pytanie czy ekspresja CDK9 umożliwi ocenę rokowania pacjentów z rakiem uroterialnym pęcherza moczowego („The prognostic role of CDK9 in bladder cancer”). Kontynuując ocenę wartości prognostycznej CDK9 w raku uroterialnym pęcherza moczowego dokonał również oceny korelacji pomiędzy CDK9 a innymi białkami regulującymi cykl komórkowy. W drugim artykule oryginalnym Doktorant sprawdził na podstawie badań własnych jakie znaczenie prognostyczne może mieć ekspresja tkankowa CDK9 w odniesieniu do ekspresji i obecności mutacji białka p53 w raku pęcherza moczowego.

Na podstawie załączonych artykułów, w których Doktorant jest pierwszym autorem i rozdziału „Podsumowanie” odnoszącego się do uzyskanych wyników badań przeprowadzonych przez Doktoranta można stwierdzić, że rozprawa doktorska spełnia wymóg oryginalnego rozwiązania problemu naukowego.

### ***Ocena czy rozprawa doktorska prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w dyscyplinie albo dyscyplinach oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej***

W mojej opinii Doktorant wykonał i zaprezentował wartościowe wyniki pracy badawczej. Przedstawione dane wskazują, że Doktorant zna proces badawczy. Poza tym potrafi zaplanować i wykonać badania mające na celu określenie wymaganych właściwości i efektów,

zinterpretować uzyskane dane doświadczalne i przygotować je do publikacji w recenzowanym czasopiśmie naukowym.

### ***Ocena indywidualnego wkładu kandydata w powstanie pracy***

We wszystkich czterech publikacjach stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej lek. Jędrzej Borowczak wkład merytoryczny polegał na precyzyjnym zdefiniowaniu problemu badawczego, pojęć i wskaźników wykorzystanych do jego opisu oraz ustalenia metod, technik i narzędzi za pomocą których zostanie zrealizowane badanie. Brał także udział w przygotowaniu manuskryptów. W dwóch publikacjach przeprowadził analizę literatury, a także opracował ryciny i tabele. Z kolei w dwóch pozostałych przeprowadził analizę zebranych preparatów histopatologicznych i immunohistochemicznych, opracował wyniki badań i je zinterpretował, a także wykonał analizę *in silico*.

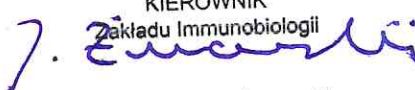
### ***Niedokładne sformułowania***

Nie wnoszę żadnych merytorycznych zastrzeżeń do recenzowanej rozprawy doktorskiej. Mam jedną sugestię, która w żaden sposób nie wpływa na ogólną ocenę, a dotyczy tytułu osiągnięcia naukowego. W mojej ocenie tytuł pracy jest sformułowany bardzo ogólnie i zbyt „optymistycznie”. Przeprowadzone przez Doktoranta badania dotyczą nowotworów złośliwych jedynie układu moczowego. Na obronę tak sformułowanego tytułu może jednak świadczyć uwzględnienie w cyklu dwóch artykułów poglądowych, które stanowią pewnego rodzaju wprowadzenie do zagadnienia dotyczącego zastosowania inhibitorów kinazy CDK9 w leczeniu raka wątrobokomórkowego, a także zachodzących interakcji pomiędzy blokerami CDK9 a lekami stosowanymi w leczeniu w szpiczaka mnogiego.

### ***Wniosek końcowy***

Rozprawę doktorską lek. Jędrzeja Borowczaka, składającą się z cyklu czterech artykułów i wprowadzenia, podsumowania i wniosków oceniam bardzo dobrze. Przeprowadzone badania uważam za uzasadnione, a zaprezentowane wyniki i wnioski za znaczące w kwestii poznawczej i aplikacyjnej. W związku z powyższym stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Jędrzeja Borowczaka pt. ” Kinaza CDK9 jako nowy cel terapeutyczny oraz czynnik prognostyczny w nowotworach złośliwych” spełnia wymogi określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.). Zwracam się więc do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy o dopuszczenie lek. Jędrzeja Borowczaka do

dalszych etapów postępowania doktorskiego i wnioskuję o wyróżnienie rozprawy przez Radę  
Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy.

KIEROWNIK  
Zakładu Immunobiologii  
  
dr hab. Jakub Żurawski