

Wzrost 15. 11. 22
M. Pochon-Olofas
dr hab. Marzena Podhorska-Okolow

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpł. dnia	14-11-2022
L. dz. RN-BM/	1800

Bydgoszcz 08.11.2022 r.

Prof. dr hab. n. med. Alina Grzanka
Kierownik Katedry Histologii i Embriologii,
Collegium Medicum w Bydgoszczy,
UMK w Toruniu

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Katarzyny Ratajczak

pt. „Działanie cytotoksyczne i proapoptotyczne resweratrolu na wybrane nowotwory przewodu pokarmowego w badaniach *in vitro*”

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Piotr Dziegiel

Promotor pomocniczy: dr Sylwia Borska

Praca doktorska Pani mgr inż. Katarzyny Ratajczak przedstawiona do oceny w postaci cyklu trzech powiązanych tematycznie publikacji naukowych porusza merytorycznie ciekawe zagadnienie, które idealnie wpisuje się w nurt badań nad wykorzystaniem substancji pochodzenia roślinnego w terapii nowotworów. W kręgu zainteresowań badaczy zajmujących się tą tematyką są związki pochodzenia naturalnego, które niszczą komórki nowotworowe przy zachowaniu jednocześnie niskiej toksyczności względem komórek prawidłowych. W związku z powyższym wybór resweratrolu do badań przez Doktorantkę należy uznać za trafny i bardzo interesujący. Związek ten należy do grupy polifenoli i obecny jest w wielu roślinach jadalnych, które często są składnikami naszej codziennej diety.

Doktorantka w swoich badaniach podjęła się oceny cytotoksycznego i proapoptotycznego działania resweratrolu, na wybrane nowotwory przewodu pokarmowego, co nadaje oryginalności Jej badaniom. Tym bardziej, że badania podjęte

przez Doktorantkę mają istotne znaczenie, zwłaszcza w obliczu obserwowanego stałego trendu wzrastającej zachorowalności na te nowotwory. Co prawda, resweratrol ze względu na swoją aktywność biologiczną znalazł już zastosowanie w leczeniu wspomagającym wielu chorób. Jednakże jeżeli chodzi o nowotwory, istotnym jest badanie mechanizmów działania tego związku pod względem wykorzystania go w ich potencjalnym leczeniu, choćby ze względu na dużą toksyczność stosowanej obecnie chemioterapii.

W skład ocenianej rozprawy doktorskiej pod wspólnym tytułem „Działanie cytotoksyczne i proapoptotyczne resweratrolu na wybrane nowotwory przewodu pokarmowego w badaniach *in vitro*” wchodzi dwie oryginalne publikacje i jedna pogładowa, wszystkie o charakterze współautorskim. Odnosząc się do autorstwa prac, we wszystkich trzech mgr inż. Katarzyna Ratajczak jest pierwszym autorem, co wskazuje na istotną rolę Doktorantki w powstaniu przedstawionego do oceny cyklu publikacji. Ponadto, wszystkie prace zostały opublikowane w czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym posiadających współczynnik oddziaływania Impact Factor. Łączna punktacja tych publikacji wynosi 295 pkt. wg MEiN, a wartość współczynnika oddziaływania $IF = 11,725$. Warto podkreślić, że w przypadku rozprawy doktorskiej jest to wysoki sumaryczny współczynnik oddziaływania, a prace zostały opublikowane w renomowanych czasopismach naukowych, w których już były merytorycznie oceniane. W mojej opinii, już samo to predysponuje do wyróżnienia przedmiotowego cyklu publikacyjnego w ramach rozprawy doktorskiej.

Z cyklu trzech prac włączonych do ocenianej pracy doktorskiej, w pierwszej z nich opublikowanej w *Oncol. Lett.* 2018, vol 15, s. 5825-5832 pt.: „Expression of genes and proteins of multidrug resistance in gastric cancer cells treated with resveratrol” badania wykonano na liniach nowotworowych żołądka, wrażliwych (EPG85-257P) i opornych na działanie cytostatyków: daunorubicyny (EPG85-257RDB) i mitoksantronu (EPG85-257RNOV). Celem tych badań była ocena wpływu resweratrolu na zmiany ekspresji genów związanych z opornością wielolekową w ww. liniach komórkowych raka żołądka. Wykazano, że resweratrol w obu zastosowanych dawkach (30, 50 μM) wpływał statystycznie na poziom ekspresji badanych genów w porównaniu do komórek kontrolnych. Na podstawie otrzymanych wyników badań, autorzy wnioskuje, że resweratrol może redukować oporność komórek raka przez wpływ na ekspresję genów i białek kodowanych przez te geny, które związane są z opornością wielolekową (MDR).

Druga publikacja włączona do ocenianego cyklu prac będących podstawą rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Katarzyny Ratajczak pt.: „Cytotoxic and proapoptotic effects of resveratrol *in vitro* studies on selected types of gastrointestinal cancers” została opublikowana w *Molecules* vol. 26 w 2021 roku. Jest to praca pogładowa i stanowi udaną próbę zebrania aktualnej wiedzy oraz dostępnych danych w zakresie antyproliferacyjnego i proapoptycznego działania resweratrolu w nowotworach przewodu pokarmowego, takich jak rak trzustki, żołądka, wątroby i jelit w modelu *in vitro*. W niniejszej publikacji autorzy zwrócili uwagę także na zjawisko związane z opornością wielolekową (MDR), które jest częstą przyczyną nieskuteczności klasycznej chemioterapii. Opisali m.in. właściwości przeciwnowotworowe resweratrolu i jego zdolność do „przełamania” oporności wielolekowej. Z przedstawionego w pracy piśmiennictwa wynika, że resweratrol, w odniesieniu do efektu przeciwnowotworowego, wykazuje zróżnicowane działanie w zależności od typu nowotworu, stężenia badanego związku oraz czasu inkubacji.

Pani mgr inż. Katarzyna Ratajczak w powiązanim tematycznie cyklu prac stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej ujęła również pracę, w której badania wykonano na trzech liniach nowotworowych trzustki oraz linii prawidłowej (H6c7). Praca ta została opublikowana w czasopiśmie *Molecules* vol. 26 w roku 2021 pt.: „Effect of resveratrol treatment on human pancreatic cancer cells through alterations of Bcl-2 family members”. Badania wykazały, że resweratrol w znacznym stopniu hamuje proliferację komórek nowotworowych trzustki, a efekt jest zależny od jego stężenia. Indukuje również proces apoptozy poprzez zmianę ekspresji białek proapoptotycznych (Bax) oraz antyapoptotycznych (Bcl-2) w sposób zależny od ich stężenia. Stwierdzono także, że resweratrol wywierał większy wpływ na komórki odporne na działanie cytostatyków w porównaniu do komórek wrażliwych, co może mieć znaczenie w przełamaniu zjawiska oporności wielolekowej (MDR).

Podsumowując wyniki uzyskanych badań, które były podstawą do powstania publikacji przedstawionych jako cykl prac w ramach rozprawy doktorskiej można uznać, że mają one wyraźny charakter poznawczy. Dalsze badania z zastosowaniem resweratrolu, kontynuowane w zakresie jego działania antyproliferacyjnego i proapoptycznego na komórki różnych typów raka trzustki i żołądka, są wskazane i pozwolą na wykorzystanie resweratrolu w praktyce klinicznej. Szczególnie interesujące jest wykazanie przez autorów, że resweratrol wykazuje silniejszy wpływ na komórki

nowotworowe niż komórki prawidłowe, co wiązałoby się ze zmniejszeniem negatywnych skutków terapii. Inną ważną obserwacją opisaną w recenzowanym cyklu jest to, że resweratrol może uczestniczyć w przełamaniu zjawiska oporności wielolekowej (MDR) poprzez indukowanie zmian w ekspresji genów oraz białek w komórkach opornych na działanie cytostatyków. Ponadto w pracach badawczych zwraca uwagę szczególne, bardzo dokładne zaplanowanie badań, prawidłowy dobór nowoczesnych metod badawczych i podejmowanie nowatorskich zagadnień. Potwierdzeniem jest fakt, że wszystkie zostały opublikowane w prestiżowych czasopismach naukowych. Nie mam wątpliwości, że oceniany cykl prac stanowi godne uznania i merytorycznie ciekawe zagadnienie w pełni upoważniające Kandydatkę do ubiegania się o stopień doktora nauk medycznych.

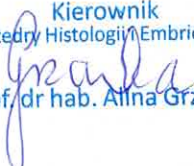
Pod względem formalnym rozprawa doktorska nie budzi zastrzeżeń, przygotowana jest bardzo starannie w sposób przejrzysty, zwięzły i zrozumiały. Obejmuje spis treści, w którym zamieszczone są następujące rozdziały: wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską, wprowadzenie, założenia i cel pracy, streszczenie w języku polskim, streszczenie w języku angielskim, publikacje, podsumowanie i wnioski oraz załączniki. Praca stanowi przemyślaną i udaną próbę usystematyzowania badań zawartych w trzech własnych publikacjach, które wchodzi w cykl prac składających się na rozprawę doktorską Pani mgr inż. Katarzyny Ratajczak.

Z ocenianej rozprawy doktorskiej wynika, że Doktorantka potrafi samodzielnie sformułować i rozwiązać problem naukowy, dobrze dobrać i opanować techniki badawcze, a także umiejętnie przeprowadzić dyskusję swoich wyników z wynikami innych grup badawczych. A zatem udowodniła, że posiada zdolności do prowadzenia samodzielnych badań naukowych jak również, że potrafi pracować w zespole naukowym.

Podsumowując ocenianą rozprawę doktorską pragnę podkreślić, iż jest ona bardzo starannie zaplanowaną i wykonaną pracą. Sposób jej realizacji oraz tematyka badawcza wskazują jak wartościowe publikacje powstają w Katedrze Morfologii i Embriologii Człowieka w Zakładzie Histologii i Embriologii Wydziału Lekarski Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu pod kierunkiem Promotora - prof. dr hab. Piotra Dziegła.

Stwierdzam jednoznacznie, że rozprawa doktorska Pani mgr inż. Katarzyny Ratajczak pt.: „Działanie cytotoksyczne i proapoptotyczne resweratrolu na wybrane nowotwory przewodu pokarmowego w badaniach *in vitro*” spełnia wszystkie warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm). W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z prośbą o dopuszczenie Pani mgr inż. Katarzyny Ratajczak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej ze względu na jej wysokie walory poznawcze, oryginalność uzyskanych wyników oraz fakt ich opublikowania w wysoko punktowanych czasopismach naukowych.

Kierownik
Katedry Histologii i Embriologii

prof. dr hab. Alina Grzanka