

Dr hab. n. med. Mikołaj Przydacz, FEBU

Kraków, 2023-07-20

Katedra i Klinika Urologii  
Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

VIDI

Ocena

Uniwersytet Medyczny  
we Wrocławiu



RPW/13806/2023 P  
Data: 2023-08-07

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
BADA DYSCYPLIN NAUKI MEDYCZNE  
Przewodniczący  
prof. dr hab. Agnieszka Hałoń

Rozprawy doktorskiej lek. **Łukasza Nowaka**

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSKUSYJNY NAUKI MEDYCZNE	
wpł. dnia	08-08-2023
L. dz. RN-BM/	1422

pod tytułem:

**„Ocena biomarkerów nowej generacji w prognozowaniu przebiegu klinicznego raka pęcherza moczowego wysokiego ryzyka”**

### 1. Uwagi ogólne i redakcyjne

Rozprawa doktorska lek. Łukasza Nowaka pt. „Ocena biomarkerów nowej generacji w prognozowaniu przebiegu klinicznego raka pęcherza moczowego wysokiego ryzyka” napisana jest jako praca doświadczalno-kliniczna w oparciu o cykl pięciu prac monotematycznych. Manuskrypt zawiera 137 stron wydruku komputerowego, podzielonego na czternaście rozdziałów. Rozprawa sama w sobie nie zawiera rycin i tabel, znajdują się one jednak w pełnych tekstach artykułów włączonych do manuskryptu przewodu doktorskiego. Każda z publikacji użytych w rozprawie ma oddzielny spis piśmiennictwa, a wszystkie spisy w mojej ocenie są wyczerpujące.

Rozprawa napisana jest poprawnie po polsku, w sposób zwięzły i przejrzysty, z rozległą znajomością przedstawianego zagadnienia. Rozprawa zawiera również streszczenie w języku angielskim. Pomimo dbałości, autor nie ustrzegł się pewnych drobnych błędów edytorskich (np. strona 12, wiersz 15, „chorobą rezydualną chorobą”). Są to jednak przypadkowe błędy, które nie mają absolutnie wpływu na przejrzystość pracy.

Przygotowanie rozprawy doktorskiej w oparciu o cykl prac monotematycznych wymaga innych rozwiązań edytorskich niż w przypadku klasycznej rozprawy doktorskiej, ale uważam, że Doktorant wywiązał się z tego zadania bardzo dobrze. W przedstawionych pracach afiliacją Doktoranta jest Klinika Urologii Małoinwazyjnej i Robotycznej Uniwersyteckiego Centrum Urologii Uniwersytetu

Medycznego we Wrocławiu. W tym miejscu należy jednak podkreślić, że publikacje powstały we współpracy z innym ośrodkami, również neurologicznymi. Bardzo cenię takie podejście do pracy naukowej, ponieważ początkujący urolog już teraz tworzy podwaliny pod przyszłą współpracę naukową.

## **2. Merytoryczna ocena pracy**

Uzasadnienie podjęcia tematu, Autor przedstawił we Wstępie, opisując ściśle zagadnienia, którymi będzie się zajmował. Wstęp jest klarowny i jasny. Doktorant prawidłowo omawia aktualne zalecenia dotyczące postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych z rakiem pęcherza moczowego. Przedstawione informacje są zgodne z najaktualniejszymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Urologicznego. We Wstępie, autor trafnie podkreśla znaczenie biomarkerów, pośrednio wymieniając również ich zalety i wady.

Doktorant w swojej dysertacji próbuje zmierzyć się z zagadnieniami dotyczącymi wybranych markerów molekularnych mających potencjalne znaczenie prognostyczne, jak i terapeutyczne w leczeniu raka pęcherza moczowego. Ponadto, Doktorant stara się ocenić wpływ wybranych form terapeutycznych na wyniki leczenia pacjentów z rakiem pęcherza moczowego. Cel pracy opisany jest siedmioma szczegółowymi zagadnieniami 1) usystematyzowanie aktualnej wiedzy na temat dostępnych modeli in vitro raka pęcherza moczowego oraz ich zastosowania w badaniach nad nowymi markerami molekularnymi i środkami terapeutycznymi; 2) usystematyzowanie aktualnej wiedzy na temat związku ekspresji PD-L1 z parametrami onkologicznymi i odpowiedzią kliniczną na immunoterapię BCG u pacjentów z nienaciekającym warstwy mięśniowej rakiem pęcherza moczowego wysokiego ryzyka; 3) usystematyzowanie aktualnej wiedzy na temat wpływu chemioterapii adjuwantowej na wyniki onkologiczne pacjentów z zaawansowaną chorobą rezydualną po zabiegu radykalnej cystektomii poprzedzonej chemioterapią neoadjuwantową; 4) analiza różnic skuteczności przeciwnowotworowej różnych szczepów bakteryjnych BCG używanych do immunoterapii dopęcherzowej u pacjentów z nienaciekającym warstwy mięśniowej rakiem pęcherza moczowego wysokiego ryzyka; 5) ocena i porównanie ekspresji wybranych białek USP w modelowych liniach komórkowych ludzkiego nabłonka urotelialnego oraz ludzkiego i psiego raka

pęcherza moczowego; 6) określenie potencjału i siły przeciwnowotworowego działania inhibitorów USP w stosunku do modelowych linii komórkowych raka pęcherza moczowego człowieka i psa; oraz 7) porównanie siły działania przeciwnowotworowego selektywnego (degrasyn) oraz nieselektywnego (PR-619) inhibitora USP.

Odpowiedzi Doktorant chce udzielić na podstawie pięciu własnych wcześniej opublikowanych prac tj.:

1. Nowak Ł, Krajewski W, Małkiewicz B, Szydełko T, Pawlak A. Characteristics and Applications of Canine In Vitro Models of Bladder Cancer in Veterinary Medicine: An Up-to-Date Mini Review. *Animals (Basel)*. 2022 Feb 19;12(4):516. doi: 10.3390/ani12040516. PMID: 35203224; PMCID: PMC8868259.
2. Nowak Ł, Krajewski W, Poterek A, Śliwa A, Zdrojowy R. The prognostic value of programmed cell death protein ligand 1 in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacille Calmette-Guérin immunotherapy: Current status. *Arab J Urol*. 2020 Jul 16;19(1):67-70. doi: 10.1080/2090598X.2020.1791562. PMID: 33763250; PMCID: PMC7954482.
3. Krajewski W, Nowak Ł, Moschini M, Poletajew S, Chorbińska J, Necchi A, Montorsi F, Briganti A, Sanchez-Salas R, Shariat SF, Palou J, Babjuk M, Teoh JY, Soria F, Pradere B, Ornaghi PI, Pawlak A, Dembowski J, Zdrojowy R. Impact of Adjuvant Chemotherapy on Survival of Patients with Advanced Residual Disease at Radical Cystectomy following Neoadjuvant Chemotherapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021 Feb 8;10(4):651. doi: 10.3390/jcm10040651. PMID: 33567656; PMCID: PMC7915645.
4. Nowak Ł, Krajewski W, Moschini M, Chorbińska J, Poletajew S, Tukiendorf A, Muilwijk T, Joniau S, Tafuri A, Antonelli A, Orlando R, Di Trapani E, Alvarez-Maestro M, Simone G, Zamboni S, Simeone C, Marconi MC, Mastroianni R, Piszczek R, Xylinas E, Zdrojowy R; European Association of Urology - Young Academic Urologists (EAU-YAU): Urothelial Carcinoma Working Group. Assessment of the oncological outcomes of three different bacillus Calmette-Guérin strains in patients



with high-grade T1 non-muscle-invasive bladder cancer. Arab J Urol. 2021 Jan 13;19(1):78-85. doi: 10.1080/2090598X.2021.1874628. PMID: 33763252; PMCID: PMC7954505.

5. Nowak Ł, Krajewski W, Dejnaka E, Małkiewicz B, Szydełko T, Pawlak A. Ubiquitin-Specific Proteases as Potential Therapeutic Targets in Bladder Cancer-In Vitro Evaluation of Degrasyn and PR-619 Activity Using Human and Canine Models. Biomedicines. 2023 Mar 2;11(3):759. doi: 10.3390/biomedicines11030759. PMID: 36979739; PMCID: PMC10045593.

Pierwsze trzy prace to prace poglądowe (przeglądy systematyczne), a kolejne dwie to prace oryginalne. W czterech pracach, Doktorant jest pierwszym autorem, a w jednej drugim. Sumaryczny Impact Factor dla cyklu wynosi 12,952, co zasługuje na znaczną pochwałę.

Doktorant doskonale rozumie, że narzędzia służące diagnozowaniu i leczeniu raka pęcherza moczowego nie są skończone, ale nadal się rozwijają. Sam chce w tym rozwoju uczestniczyć. Działalność naukowa nie może być odtwórcza, ma być rozwojowa, bo tylko taka będzie służyć w przyszłości leczeniu pacjentów. Rozprawa doktorska w oparciu o monotematyczny cykl prac ma dodatkowo wiele zalet. Po pierwsze prace te zostały zweryfikowane przez środowisko naukowe, bo przeszły etap recenzji w czasopiśmie. Po drugie zostały już opublikowane, więc środowisko naukowe może korzystać z wiedzy w nich zawartej. Po trzecie, prace takie są już weryfikowane przez cytacje, które ich dotyczą.

Następnie Autor omawia wyniki każdej z prac z osobna. Wyniki przedstawione są konsekwentnie i opisane rzeczowo, a ogólne wrażenie jest bardzo dobre.

W pierwszej pracy Doktorant wyjaśnia, że ustalone linie komórkowe psiego raka pęcherza moczowego są wartościowym materiałem do badań naukowych nad nowymi biomarkerami i lekami, jednak nie odzwierciedlają one dokładnie warunków panujących in vivo. Doktorant celnie zauważa, że tworzenie hodowli trójwymiarowych imitujących warunki in vivo jest niezwykle istotnym kierunkiem badań nad nowymi modelami raka pęcherza, służącymi do badań eksperymentalnych.

W drugiej pracy Autor przedstawia, że wartość pozytywnej ekspresji PD-L1 w przewidywaniu odpowiedzi na immunoterapię BCG oraz ryzyko nawrotu i progresji nienaciekającego warstwy mięśniowej raka pęcherza moczowego wysokiego ryzyka jest wątpliwa. Doktorant celnie punktuje, że aktualne dowody, oparte tylko na danych retrospektywnych, są wysoce heterogenne.

W trzeciej pracy Doktorant pokazał, że podawanie chemioterapii adjuwantowej pacjentom z zaawansowaną chorobą rezydualną po cystektomii radykalnej poprzedzonej chemioterapią neoadjuwantową może mieć pozytywny wpływ na przeżycie całkowite i przeżycie do zgonu wywołanego badaną chorobą. Istotną informacją jest to, że wniosek ten nie dotyczy pacjentów ze stwierdzonymi przerzutami w węzłach chłonnych.

Czwartą pracę stanowi retrospektywna analiza porównawcza 590 pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie pierwotnym nienaciekającym warstwy mięśniowej rakiem pęcherza moczowego w stopniu zaawansowania T1 i o wysokim stopniu złośliwości histopatologicznej. Analiza porównuje różne szczepy BCG i udowadnia, że stosowanie szczepu RIVM u pacjentów z nienaciekającym warstwy mięśniowej rakiem pęcherza wysokiego ryzyka progresji wiąże się z istotnie niższym przeżyciem wolnym od nawrotu w porównaniu do szczepów Moreau oraz TICE, co warunkuje ich preferencyjne stosowanie.

W ostatniej publikacji, Doktorant udowodnił, że w komórkach raka pęcherza moczowego człowieka białko USP5 jest nadekspresjonowane w porównaniu do komórek prawidłowych, co sugeruje możliwość wykorzystania selektywnych inhibitorów białka USP5 jako potencjalnych form terapii przeciwnowotworowej. Dalej, degrasyn, selektywny inhibitor białek USP5, USP9X oraz USP14, wykazuje aktywność przeciwnowotworową w stosunku do komórek raka pęcherza moczowego zarówno u człowieka, jak i psa. Działanie przeciwnowotworowe wywierane było poprzez zahamowanie proliferacji komórkowej, indukcję apoptozy oraz indukcję uszkodzenia DNA.

### **3. Ocena końcowa**

Całą pracę oceniam jako bardzo interesującą. Wybór tematu rozprawy doktorskiej jest bardzo aktualny, ze względu na duże zapotrzebowanie kliniczne na inne metody diagnozowania i typowania

nowotworów układu moczowego. Widać bardzo duże zaangażowanie w projekty eksperymentalne. Nurt badawczy przedstawiony przez Doktoranta będzie z pewnością kontynuowany w przyszłości przez inne zespoły naukowe na świecie. Podkreślam zasługi naukowe Doktoranta dla rozwoju danej dyscypliny wiedzy i potwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018r. poz. 1668).

Ponadto, zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Medycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o wyróżnienie rozprawy z uwagi na jej aktualny charakter. Ponadto, sumaryczny Impact Factor dla cyklu wynoszący 12,952 zasługuje na szczególne uznanie.

**Dr hab. n. med. Mikołaj Przydacz, FEBU**  
**Specjalista urolog**  
**3125227**



Dr hab. n. med. Mikołaj Przydacz, FEBU