



## WYDZIAŁ NAUK BIOLOGICZNYCH

### INSTYTUT GENETYKI I MIKROBIOLOGII

ul. Przybyszewskiego 63/77  
51-148 Wrocław

tel. +48 71 375 62 13 | +48 71 325 21 51  
fax +48 325 21 51

igm@uwr.edu.pl | www.mikrobiologia.uni.wroc.pl

|  |            |
|--|------------|
| Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu<br>BIURO RADY DYSCYPLINY<br>NAUKI MEDYCZNE |            |
| wpl.<br>dnia   | 12-02-2020 |
| L. dz. RN-BM/  |            |

*Wzrost 13.02.2020  
M. Poczta 13.02.2020*

**Prof dr hab. Jan Gutowicz, profesor emerytowany**

Instytut Genetyki i Mikrobiologii

WYDZIAŁ NAUK BIOLOGICZNYCH

Uniwersytet Wrocławski. ul. Przybyszewskiego 63, 52-148 Wrocław

e-mail: jan.gutowicz@uni.wroc.pl, tel służb. 71 3756279, tel. kom. 609179240

## RECENZJA

**rozprawy doktorskiej lek. Siddartha Agrawala**

**pt. „Insulina, chemioterapeutyki i pochodne glukozy**

**w terapii nowotworów litych”**

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Siddartha Agrawala wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. Piotra Ziółkowskiego dotyczy badań nad współdziałaniem insuliny w antynowotworowym działaniu stosowanych powszechnie chemioterapeutyków antynowotworowych tj. 5-fluorouracyl, cyklofosfamid, oxaliplatin, irinotecan i docetaxel.

Powszechnie znana jest mocno zróżnicowana i niska, niestety, skuteczność terapeutyczna tych substancji. Na podstawie stosunkowo nielicznych i fragmentarycznych, do niedawna, doniesień o wzmacniającym wpływie egzogennej insuliny na działanie antynowotworowe niektórych z wymienionych chemioterapeutyków Doktorant podjął się uczestniczenia w szerszych badaniach, które miały na celu potwierdzenie i dokładniejsze scharakteryzowanie tego synergistycznego działania oraz wniesienia nowych danych dla szczegółowego wyjaśnienia mechanizmu działania terapeutycznego.

Problematyka ta spowodowała podjęcie niezwykle interesującego i ważnego kierunku badań, nie tylko ze względu na spodziewane uzyskanie nowych danych niezbędnych do dalszych prac nad szczegółowym zrozumieniem roli insuliny w mechanizmach działania

chemioterapeutyków, ale również ze względu na bezcenne aspekty aplikacyjne dla naukowych poszukiwań skuteczniejszych i niekosztownych terapii antynowotworowych.

We współpracy z różnymi zespołami badawczymi zrealizowano bardzo nowoczesne, interdyscyplinarne badania *in vitro* z wykorzystaniem komórek linii hodowlanych raka gruczołu sutkowego i nowotworu jelita grubego oraz badania *in vivo* używając myszy doświadczalnych z indukowanymi guzami nowotworowymi jako modelu zwierzęcego. W badaniach wykorzystano wiele nowoczesnych i zaawansowanych, doświadczalnych metod badawczych z zakresu biologii komórki, biochemii, genetyki, cytometrii, immunochemii, histologii, badań klinicznych i statystyki. Wybór materiału badawczego i wykorzystanej metodyki uważam za bardzo ambitny i trafny, logicznie uzasadniony w stosunku do przyjętych celów badawczych i dotychczasowego stanu wiedzy na ten temat. Opanowanie tak dużego zakresu umiejętności pozyskiwania, poprawnego analizowania, interpretacji wyników badań i ich publikowania w specjalistycznych czasopismach naukowych pozwala zaliczyć Doktoranta do grona dojrzałych, interdyscyplinarnych naukowców.

Uzyskane wyniki dotychczasowych badań potwierdziły synergiczny pozytywny wpływ insuliny na działanie badanych substancji wobec hodowlanych komórek nowotworowych, a także wpływ na ich skuteczność terapeutyczną w stosunku do zwierzęcego organizmu modelowego. Wyniki badań, jakkolwiek uzyskane na układach modelowych, wniosły solidne podstawy do wnioskowania, że wpływ insuliny może wynikać z indukowania istotnych zmian w metabolizmie komórek, a także zmiany ekspresji genów kodujących białka regulujących wzrost i różnicowanie. Ponadto, w zespole opracowano, zsyntezowano i zbadano cytotoksyczne działanie dwu nowych tio-glikozydów (S-pochodnych glukozy) transportowane do komórek poprzez niektóre transportery glukozy. Ich transport do badanych komórek i cytotoksyczność zależy od obecności insuliny. Osiągnięcie to stwarza nowe obiecujące możliwości rozwoju dalszych badań nad zwiększeniem skuteczności i bezpieczeństwa chemioterapeutyków. Doktorant przedstawił te badania i ich wyniki w trzech załączonych publikacjach w specjalistycznych czasopismach naukowych: „Tumor biology”, „Oncotarget” i „Scientific Reports (nature research)”. Są to czasopisma o światowym zasięgu, wyskokotowane w rankigach naukowych (wysokie wartości IF).

W przedstawionych w rozprawie publikacjach Doktorant jest pierwszym autorem i też autorem korespondencyjnym, co wskazuje na Jego dominujący udział.

Moja merytoryczna ocena wykonanych badań, w których Doktorant dominująco uczestniczył jest bardzo wysoka. Potwierdza to wysoka ranga czasopism, w których

opublikowano badania poprzez swoje rygorystyczne recenzje dopuszczające, wysokie wymagania edytorskie itp.

Konstruując formę swojej rozprawy doktorską lek. Siddarth Agrawal zastosował już nie nowy, ale niezbyt jeszcze szeroko upowszechniony, formalnie akceptowalny sposób prezentacji swojej aktywności naukowej i przeprowadzonych badań w postaci zestawienia pełnych tekstów publikacji naukowych o spójnej tematyce ze swoim istotnym udziałem. Zatem, główną część rozprawy Doktoranta stanowią kopie pełnych tekstów trzech anglojęzycznych publikacji przedstawiających wyniki badań. Załączone teksty publikacji są w rozprawie poprzedzone 17-stronicowym, również anglojęzycznym, autorskim tekstem Doktoranta o układzie wzorowanym na układach doświadczalnych prac w naukach medycznych i biologicznych. Zawiera on podzielony na podrozdziały, zwięzły opis: powstałej koncepcji, celu i wyników przedstawionych w publikacjach badań, ich interpretacji i dyskusji. W znacznej mierze jest to streszczenie załączonych publikacji. Część ta zawiera też uogólnione wnioski, podsumowanie (summary), polskojęzyczne streszczenie i cytowane piśmiennictwo (15 pozycji).

Moje krytyczne uwagi do tego tekstu, być może dyskusyjne, nie odnoszą się do jego skrótowości lecz do merytorycznej zawartości. Byłbym zwolennikiem tekstu, który byłby bardziej wprowadzeniem i przewodnikiem po załączonych publikacjach z precyzyjniejszymi odniesieniami do ich treści niż ich streszczeniem (przez co nie uniknięto dosłownych powtórzeń). Ponadto, zalecałbym poświęcenie w tym miejscu większej uwagi uzasadnieniu powstałej koncepcji badań, piśmiennictwu w tej tematyce z innych laboratoriów i uzasadnieniu przyjętej kolejności prezentacji (innej niż chronologiczna). Poza nielicznymi niedociągnięciami takimi jak: brak formalnej informacji o Promotorze, kilku pominięć w objaśnieniach skrótów nie znalazłem istotnych błędów edytorskich i językowych.

W końcowej części rozprawy załączono podpisane kopie osobistych oświadczeń wszystkich współautorów publikacji włączonych do rozprawy o ich udziale w badaniach i udziale w redagowaniu publikacji. Chcę podkreślić w tym miejscu, że pozytywnie oceniam merytoryczny (a nie procentowy) opis udziału współautorów. Często spotykane w oświadczeniach procentowe szacowania udziałów są, moim zdaniem, mniej informatywne i wiarygodne ze względu na brak jednolicie przyjętego algorytmu tego szacowania.

Lektura tekstu rozprawy przekonuje, że Doktorant jest bardzo dobrze przygotowany do prowadzenia nowoczesnych, zaawansowanych badań naukowych w zakresie nauk

medycznych. Opanował zarówno odpowiednią wiedzę i specjalistyczną terminologię, jak i potrzebne umiejętności metodyczne. Doktorant swobodnie, naukowo dojrzałe przedstawił w rozprawie literaturowe informacje, metodykę, swoje wyniki i tezy w poprawnym języku angielskim. Przeprowadzenie tych badań dowodzi zdobycia dużych umiejętności Doktoranta poprawnego wyboru i posługiwania się interdyscyplinarnymi metodami badawczymi na poziomach: organizmowym, komórkowym i molekularnym oraz kompetentnej interpretacji uzyskiwanych wyników.

**Podsumowując**, wyrażam swoją bardzo dobrą opinię o badaniach i osiągnięciach naukowych Doktoranta przedstawionych w rozprawie. Założone zamierzenia badawcze zostały osiągnięte z nadmiarem w stosunku do wymagań stawianym rozprawom doktorskim. Wyniki badań przedstawione w rozprawie, mają dużą wartość naukową i aplikacyjną. Dostarczyły istotnego wkładu do szczegółowego wyjaśnienia molekularnych mechanizmów antynowotworowego działania powszechnie stosowanych chemioterapeutyków i współdziałania z insuliną. Pan Siddarth Agrawal wykazał w rozprawie swoją zdolność do wykonywania badań naukowych o charakterze doświadczalnym, bardzo skutecznej współpracy zespołowej oraz wykazał się imponującymi umiejętnościami stosowania nowoczesnych, interdyscyplinarnych metod badawczych co zostało udokumentowane dominującym autorstwem w wysokonotowanych, międzynarodowych czasopismach naukowych.

Przedstawiona do oceny rozprawa lek. Siddartha Agrawala spełnia 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.).

Na w/w podstawie przedstawiam Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie rozprawy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto, zgłaszam wniosek o rozważenie przez Wysoką Radę Dyscypliny wyróżnienia rozprawy uzasadnionego wysokim poziomem naukowym przeprowadzonych badań i publikacji.

Wrocław, 05. 02. 2020 r.

Jan Gutowicz

