
Białystok 12. 09. 2019

Ocena

rozprawy doktorskiej **lek. Wojciecha Grabonia**

pt.: „**Wpływ hipoksji i normoksji tkankowej na efekt Warburga
w komórkach raka jelita grubego**”,

wykonanej pod kierunkiem Pani prof. dr hab. Anny Barańczyk – Kuźmy,
w Katedrze i Zakładzie Biochemii I Wydziału Lekarskiego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Metabolizm komórek nowotworowych od lat pozostaje w kręgu zainteresowań wielu specjalności. Komórki nowotworowe generalnie cechuje nasilony metabolizm, co umożliwia ich nieustanną proliferację.

Jednym z badanych modeli metabolizmu komórek nowotworowych jest klasyczny już dzisiaj **efekt Warburga**, wedle którego komórki nowotworowe preferują oddychanie beztlenowe, nawet w obecności dostatecznie dużych ilości tlenu. Dane literaturowe wskazują, że metabolizm według efektu Warburga, będący prawdopodobnie efektem aktywacji protoonkogenów, zmiany szlaków sygnalizacyjnych jest korzystniejszy dla procesów proliferacji i obserwowany jest nawet w szybko proliferujących komórkach prawidłowych.

Wiadomo również, że zawartość mleczanu w komórce nie jest wyłącznie powiązana z glikolizą, ale zależy również od metabolizmu niektórych aminokwasów.

Z powyższych względów główny cel rozprawy – ocenę wpływu tlenu w różnych stężeniach oraz wpływu substratów glutaminolizy na efekt Warburga w komórkach raka jelita grubego uważam za ważny, aktualny i merytorycznie uzasadniony. Celem uzupełniającym jest przybliżenie aktualnej wiedzy na temat wpływu tlenu na metabolizm komórek nowotworowych w powiązaniu z efektem Warburga.

Rozprawę stanowią dwie publikacje z lat 2016-2018, zamieszczone w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Ich łączny współczynnik oddziaływania IF wynosi ponad 3,2. Oświadczenia pozostałych współautorów publikacji świadczą o dominującej roli Doktoranta w wykonaniu części eksperymentalnej i przygotowaniu publikacji do druku. Oprócz publikacji przedstawiona do oceny rozprawa zawiera krótki komentarz nawiązujący do efektu Warburga, celu pracy, wyników oraz uzyskanych wniosków.

Obydwie publikacje były już oceniane przez co najmniej czterech recenzentów, a ich pozytywne opinie umożliwiły opublikowanie prac Doktoranta w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Moja opinia o publikacjach jest również pozytywna, co upoważnia mnie do stosunkowo krótkiej recenzji.

W publikacji poglądowej Doktorant przedstawia w sposób wyczerpujący aktualny stan wiedzy na temat efektu Warburga oraz omawia wpływ stężenia tlenu na syntezę mleczanu w powiązaniu z mechanizmem działania niektórych czynników transkrypcyjnych. W pracy eksperymentalnej efekt Warburga Doktorant oceniał w hodowlach komórek raka jelita grubego, pierwotnego i przerzutowego w różnych stężeniach tlenu, a ponadto w środowisku substratów glutaminolizy. Generalnie Doktorant wykazał, że synteza mleczanu jest bardziej nasilona w komórkach raka pierwotnego w porównaniu z komórkami raka przerzutowego i zależy od stężenia tlenu. Autor wykazał również, że różne stężenia tlenu odmiennie wpływają na przebieg glutaminolizy. Zdaniem Autora, które podzielam, badania nad efektem Warburga nie powinny być prowadzone w normoksji atmosferycznej, ponieważ nadmiar tlenu w porównaniu do rzeczywistej zawartości tlenu w tkankach *in vivo*, zdecydowanie modyfikuje syntezę mleczanu, a tym samym wpływa na oceniany efekt Warburga.

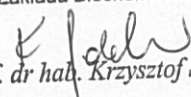
Reasumując stwierdzam, iż oceniana praca, przedstawiona w formule publikacji, została zaplanowana, wykonana i napisana poprawnie, świadczy

o wiedzy, doświadczeniu i dociekliwości naukowej Doktoranta. Postawiony cel pracy w pełni został zrealizowany. Również pozostały Jego dorobek naukowy upoważnia do powyższych sformułowań.

Uważam, że rozprawa doktorska **lek. Wojciecha Grabonia** pt.: **„Wpływ hipoksji i normoksji tkankowej na efekt Warburga w komórkach raka jelita grubego”**, wykonana pod kierunkiem Pani prof. dr hab. Anny Barańczyk – Kuźmy, w Katedrze i Zakładzie Biochemii I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego **w pełni odpowiada** wymogom stawianym rozprawom doktorskim, jest oryginalna, zawiera elementy nowości naukowej, spełnia warunki określone w art. 13 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 art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2019r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.).

Dlatego też z pełnym przekonaniem przedkładam Panu Dziekanowi i Wysokiej Radzie I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Wojciecha Grabonia do kolejnego etapu przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Zakładu Biochemii Lekarskiej


prof. dr hab. Krzysztof Sobolewski

prof. dr hab. Krzysztof Sobolewski