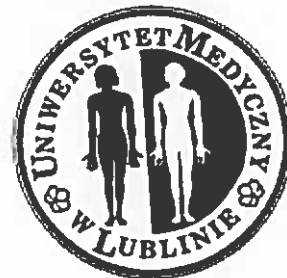




UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY
KATEDRA I ZAKŁAD FARMACJI
STOSOWANEJ i SPOŁECZNEJ
Chair and Department of Applied and Social
Pharmacy
ul. W. Chodźki 1, 20-093 LUBLIN
tel./fax. 81-742-38-08, e-mail: farm.stos@umlub.pl



Lublin, 18.11.2019

OCENA

Rozprawy doktorskiej Joanny Bogusławskiej-Duch pt.: „Preparaty siRNA w terapii genowej czerniaka w badaniach *iv vitro* i *in vivo*”

Czerniaki są nowotworami wywodzącymi się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych. W Polsce czerniaki występują względnie rzadko (3100 zachorowań rocznie), jednak są nowotworami o największej dynamice wzrostu liczby zachorowań. W Polsce w latach 1980–2010 liczba zachorowań zwiększyła się niemal 3-krotnie. Za najistotniejsze czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania uznaje się: intensywne działanie promieniowania ultrafioletowego naturalnego (promienie słoneczne) i sztucznego (np. łóżka opalające, solaria), stałe drażnienie mechaniczne lub chemiczne, niską zawartość barwnika w skórze oraz predyspozycje genetyczne [np. rodzinny zespół znamion atypowych (FAMS, familial atypical mole syndrome)]. Czerniaki charakteryzują się dużą złośliwością z powodu szybkiego wzrostu, wczesnych i licznych przerzutów drogą chłonną i krwionośną oraz niewielką wrażliwością na leczenie.

Oznacza to konieczność poszukiwania nowych możliwości terapii i prowadzenie dalszych badań przedklinicznych i klinicznych. Mając powyższe na uwadze, postawiony w rozprawie cel pracy, czyli opracowanie wydajnych formułacji tranfekcyjnych psiSOX10/nośnik, psiVEGF/nośnik w zakresie komórek czerniaka B16-F10 oraz opracowanie genowych formułacji farmaceutycznych z psiRNA do stosowania *in vivo* uważam za wysoce zasadny, dotyczący zagadnień aktualnych, a jego wyniki mogą nie tylko stanowić uzupełnienie obecnego stanu wiedzy z tego zakresu, ale również mieć zastosowanie aplikacyjne.

Oceniana praca ma typowy układ prac doktorskich: zawiera 153 strony komputerowo opracowanego tekstu łącznie z 22 tabelami i 46 rycinami, streszczeniem w języku polskim i angielskim, spisem piśmiennictwa (odpowiednio dobranym i cytowanym). Praca składa się z 7

rozdziałów, które zawierają liczne podrozdziały, a zwłaszcza rozbudowane, opracowane ze szczególną starannością rozdziały: wstęp, materiał i metody oraz wyniki.

Wstęp jest bardzo obszerny (37 stron), ale napisany jest na bardzo wysokim poziomie merytorycznym. Odnosi się do aktualnej wiedzy zakresu epidemiologii, etiologii i patomechanizmu powstawania czerniaka, ze szczególnym uwzględnieniem zmian na poziomie genetycznym. Przedstawione zagadnienia, ze względu na ich precyzję, logiczne uszeregowanie i przemyślaną formę, stanowią doskonałe wprowadzenie do dalszej części rozprawy. Tak opracowany wstęp świadczy o głębokiej wiedzy Autorki, doskonałej znajomości literatury i zdolnościach do jej prawidłowego wykorzystania.

Cel pracy napisany jest w sposób jasny i przejrzysty i jest zgodny z tytułem pracy.

Materiał i metodyka badań zostały opisane w sposób szczegółowy na 15 stronach w wyodrębnionym rozdziale. Doktorantka zastosowała nowoczesne techniki badawcze, ogólnie przyjęte, które pozwalają na dokonanie porównań z wynikami innych badaczy. Jednak, jak opisuje autorka czerniaki charakteryzowane są przez kilka najczęściej występujących mutacji. Stanowi to podstawę molekularnej klasyfikacji na której opiera się terapia celowana. Mutacja BRAF V600E (50% przypadków czerniaka skóry oraz 10-20% przypadków czerniaka śluzówki), mutacja RAS, głównie NRAS (25% przypadków) i mutacja NF1 (występuje u około 14% chorych). Wydaje się to bardzo istotne w kontekście konstrukcji planu badań. Czy różne linie czerniaka z różnymi mutacjami będą reagowały na badany przez autorkę czynnik w podobny, czy odmienny sposób.

Kolejnym pytaniem w tym kontekście jest wybór linii komórkowych do badań, czy z powyższych względów nie należało wybrać linii komórek ludzkiego czerniaka, a nie linie czerniaka myszy B16-F10, a badania przeprowadzić na modelu xenograft.

Wyniki badań zostały przedstawione na 58 stronach wydruku komputerowego uzupełnionego o liczne tabele i ryciny. Należy podkreślić przejrzystą, precyzyjną i logicznie skonstruowaną formę prezentacji wyników badań, co umożliwi czytającemu dokładne zapoznanie się z osiągnięciami pracy i docenienie wkładu koncepcyjnego Autorki w realizację założeń pracy. Opis wyników jest wyczerpujący, poparty przejrzystą dokumentacją tabelaryczną i dobrze zaplanowanymi rycinami. Takie opracowanie wyników wskazuje na bardzo dobre przygotowanie (zarówno teoretyczne, jak i praktyczne) i duży wkład pracy Doktorantki.

Dyskusja zasługuje na szczególne podkreślenie. Doktorantka omawia wyniki badań własnych na tle bogatego piśmiennictwa (257 pozycji), w sposób umiejętny je interpretując. Wykazuje przy tym godną uznania dogłębną znajomość przedmiotu. Należy tu zwrócić uwagę na Jej zdolności analityczne oraz umiejętność przejrzystego przedstawiania swoich przemyśleń.

Wnioski uzyskane na podstawie otrzymanych wyników są sformułowane poprawnie i są zgodne z celem i założeniami pracy. Wskazują również na pełną realizację wcześniej przyjętych założeń oraz uwypuklają wartości poznawcze i aplikacyjne pracy.

Reasumując należy stwierdzić, że prezentowana praca stanowi istotny wkład – naukowy i aplikacyjny w badaniach na poszukiwaniem nowych, skuteczniejszych terapii czerniaka. Stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska mgr Joanny Bogusławskiej-Duch pt.: „Preparaty siRNA w terapii genowej czerniaka w badaniach iv vitro i in vivo” spełnia wymagania stawianym pracom doktorskim. W związku z tym przedkładam Wysokiej Radzie Naukowej Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Pani mgr Joanny Bogusławskiej-Duch do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


KATEDRY ZAKŁADU FARMACJI STOSOWANEJ
prof. dr hab. Ewa Poieszak