



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

KATEDRA BIOTECHNOLOGII MEDYCZNEJ
ZAKŁAD IMMUNOLOGII NOWOTWORÓW

ul. Garbary 15
61-866 Poznań

tel. 061 8850665
fax 061 8528502

Poznań, dn. 5 czerwca 2023 r.

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w
dyscyplinie nauki medyczne**

lek. med. Karoliny Janyst pt.:

**Badanie efektywności działania nowych kombinacji leków
przeciwnowotworowych i potencjalnych terapeutyków na komórki
raka jajnika człowieka w modelu *in vitro*.**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Witold Lasek

Zakład Immunologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Prace badawcze realizowano w ramach projektu: „Młody Badacz” (nr MB/M/31(56)
pt.: „Opracowanie nowych kombinacji leków przeciwnowotworowych o potencjalnym
zastosowaniu w leczeniu raka jajnika” (Warszawski Uniwersytet Medyczny, 2020-
2021).

Część prezentowanych wyników badań opublikowano: **Janyst K, Janyst M, Siernicka
M, Lasek W. Synergistic antitumor effects of histone deacetylase inhibitor scriptaid
and bortezomib against ovarian cancer cells. Oncol Rep, 39(4), 1999–2005, 2018.**

Rozprawa doktorska obejmuje 110 stron, 70 rycin, 7 tabel, 154 cytowania w tym 40
publikacji wydanych w latach 2020-2023

Liczba zachorowań na nowotwory sukcesywnie wzrasta. Dane statystyczne wskazują, iż rak jajnika jest piątym najczęściej występującym nowotworem u kobiet w Polsce. W roku 2019 odnotowano ok. 2800 zgonów z tego powodu.

W ostatnich dwóch dziesięcioleciach, dzięki rozwojowi biotechnologii i biologii molekularnej, wprowadzono szereg innowacyjnych metod leczenia, takich jak np.: immunoterapia czy molekularna terapia ukierunkowana. Nadal jednak rak pozostaje w gronie chorób nieuleczalnych. Od dawna wiadomo, że nie ma skutecznej monoterapii, która wyeliminuje raka. W związku z tym, próbuje się kojarzyć leki charakteryzujące się różnymi mechanizmami działania.

CELEM GŁÓWNYM rozprawy doktorskiej było poszukanie skojarzeń różnych chemioterapeutyków, aby poprawić efektywność terapii raka jajnika u ludzi. Doświadczenia prowadzono w modelu *in vitro* stosując referencyjne ustalone linie komórkowe raka jajnika (SKOV-3, KDAH-2774, OVP-10) oraz hodowle pierwotne komórek pozyskanych z płynów otrzewnowych od 10 chorych kobiet na raka jajnika. Hodowle pierwotne charakteryzowano pod względem ekspresji typowych antygenów nowotworowych (CA-125), pancytokeratyn (np. EpCAM) i innych.

CELE SZCZEGÓLOWE obejmują: Ocenę wstępną efektów 6 chemioterapeutyków stosowanych oddzielnie oraz w skojarzeniach; Selekcję leków i ich kombinacji działających synergistycznie na: żywotność komórek nowotworowych; apoptozę komórek referencyjnych; mechanizmy działania synergii;

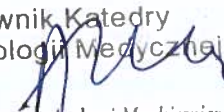
Dotychczas stosuje się w leczeniu raka jajnika przede wszystkim pochodne platyny (karboplatyna lub cisplatyna) oraz taksoidu (paklitaksel). W pracy doktorskiej, Kandydatka rozszerzyła zakres chemioterapeutyków oraz ich skojarzenia. Testy obejmowały: bortezomib oraz skryptaid, które są w komórkach inhibitorami dwóch szlaków proteolitycznych. Ich zahamowanie powoduje śmierć komórek nowotworowych, poprzez zahamowania NF-kB, wzrostu limfocytów CD4+, CD8+, Komórek NK i makrofagów. Bortezomib indukuje apoptozę, wzrost białek szoku cieplnego oraz AFT3 czy DR5 oraz hamuje cykl komórkowy w fazie S. Kombinacja bortezomibu z doksorubicyną (grupa antracyklin, cytostatyk – zakłóca syntezę DNA) wykazała synergizm działania w ograniczeniu żywotności komórek wyprowadzonych z płynu otrzewnowego chorych operowanych z powodu raka jajnika.

Rozprawę doktorską lek. med. Karoliny Janyst oceniam wysoce pozytywnie. Cel główny pracy oraz cele szczegółowe przedstawiono jasno i poprawnie. Cele szczegółowe przedstawiono w formie zadań badawczych, które zrealizowano. Kandydatka poza wykorzystaniem referencyjnych linii komórkowych raka jajnika, wzbogaciła model badawczy *in vitro* poprzez wyprowadzenie i użycie pierwotnych hodowli komórkowych z płynów otrzewnowych pobranych od chorych. W ten sposób badania modelowe na liniach komórkowych zwalidowano w warunkach przybliżonych do sytuacji klinicznych. Ponadto, autorka szeroko scharakteryzowała mechanizmy aktywowane przez łączenie testowanych substancji aktywnych, szczególnie w apoptozie.

Podsumowując, rozprawa doktorska lek. med. Karoliny Janyst, oprócz analiz mechanizmów molekularnych działania chemioterapeutyków w modelu raka jajnika, dostarcza danych wskazujących na zwiększenie skuteczności konwencjonalnej chemioterapii poprzez skojarzenie ze skryptaidem, a połączenie skryptaidu z bortezomibem może być nową opcją leczenia chorych na nowotwory. Badania przedkliniczne wykorzystujące modele zwierzęce, powinny być w przyszłości kontynuowane zarówno pod względem bezpieczeństwa (toksyczności) jak i efektywności klinicznej.

Moim zdaniem rozprawa doktorska lek. med. Karoliny Janyst spełnia wszystkie warunki określone dla prac doktorskich w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2017 r. poz. 1789, z późn. zmianami, Dz.U. z 2020 r. poz. 85) o stopniach i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki. W związku z powyższym przedkładam wniosek do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. med. Karoliny Janyst do dalszych etapów przewodu na stopień doktora nauk medycznych.

Ponadto, uważam, że rozprawa doktorska lek. med. Karoliny Janyst zasługuje na wyróżnienie.

Kierownik Katedry
Biotechnologii Medycznej

prof. dr hab. n. med. Andrzej Mackiewicz