



prof. dr hab. n. farm. Łukasz Komsta
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Wydział Farmaceutyczny
Katedra i Zakład Chemii Leków
ul. Jaczewskiego 4, 20-090 Lublin, tel. 81 4487387

Recenzja pracy doktorskiej mgr inż. Agaty Kawulok

„Badanie aktywności przeciwnowotworowej nowych kombinacji terapeutycznych opartych na gemcytabinie i niesteroidowych lekach przeciwzapalnych z wykorzystaniem mezenchymalnych komórek macierzystych jako nośników”

GRUCZOLAKORAK przewodowy trzustki (PDAC) jest nowotworem o bardzo wysokiej śmiertelności i według wszelkich dostępnych informacji prognozuje się, że ma dużą szansę stać się drugą najczęstszą przyczyną zgonów związanych z chorobami nowotworowymi. Świadczy to o istotności problemu zachorowalności na tę chorobę.

W chwili obecnej jedyną metodą leczenia, jaka daje realną szansę na całkowite wyleczenie jest operacyjne usunięcie guza. Taki zabieg ma jednak dużo ograniczeń i bardzo często po prostu nie jest możliwy. Gemcytabina łączona z nab-paklitakselem jest z kolei najczęstszą kombinacją w farmakoterapii (wciąż za mało skutecznej). Dlatego też w pełni uzasadnione są wszelkie prace badawcze prowadzące do poszukiwania i rozwijania nowych strategii terapeutycznych, w tym terapii skojarzonych.

W ten właśnie trend wpisuje się przedłożona do recenzji rozprawa doktorska, wykonana w Instytucie Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach pod promotorstwem dr hab. VIOLETTY KOZIK, prof. UŚ.

Tematyka oscyluje wokół badania aktywności przeciwnowotworowej nowych kombinacji terapeutycznych opartych na gemcytabinie (GEM) i niesteroidowych lekach przeciwzapalnych (NLPZ), zaś kluczowym elementem badań jest wykorzystanie mezenchymalnych komórek macierzystych (BM-MSC) jako nośników.

Część teoretyczna w pełni (co w pełni czyni zadość aktualnym przepisom dotyczącym przewodów doktorskich) udowadnia szeroką wiedzę Doktorantki w dziedzinie prowadzonych badań. Ten segment stanowi obszerne wprowadzenie teoretyczne, niezbędne dla czytelnika do odpowiedniego umieszczenia przeprowadzonych badań w kontekście wcześniejszych dokonań.

Autorka przedstawia temat interdyscyplinarnie, w kontekście biologicznym, chemicznym i medycznym. Podkreśla związek między podścieliskiem desmoplastycznym i ogólnie skomplikowaną budową guza nowotworowego, a chemioopornością, jako fizyczną barierą dla podawania leków cytotoksycznych, ich biotransformacji i działania w miejscu docelowym.

Opisuje dokładnie samą gemcytabinę, jeden z najczęściej stosowanych leków w terapii PDAC, mechanizm jej działania, w tym transport do komórek przez transportery, metabolizm, wewnątrzkomórkową aktywację. Omawia także modyfikacje chemiczne gemcytabiny, które mogą poprawić biodostępność i skuteczność.

W odrębnej części Doktorantka skupia się na procesie zapalnym i jego związku z rozwojem nowotworów. Tekst zahacza o niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), wyjaśnia ich mechanizm działania oraz dyskutuje korzystny wpływ w profilaktyce i terapii nowotworowej. Istotną część poświęcono również klasyfikacji NLPZ ze względu na strukturę chemiczną i selektywność wobec enzymów.

Odrębnym zagadnieniem jest łączenie gemcytabiny i NLPZ. Autorka opisuje aktualny stan wiedzy dotyczący ich synergistycznego działania, nasilenie cytotoksyczności gemcytabiny w takiej terapii skojarzonej i bardziej skuteczne ograniczenie stanu zapalnego towarzyszącego nowotworowi. Przedstawia także metody chemiczne wykorzystywane do syntezy pochodnych gemcytabiny z NLPZ. Omawiane są metody syntezy związków, stanowiących hybrydę gemcytabiny i NLPZ.

Ostatnia część dotyczy obecnej sytuacji aplikacyjnej mezenchymalnych komórek macierzystych jako nośników leków. Przedstawiono charakterystykę dorosłych komórek macierzystych i omówiono ich zastosowanie jako dla terapii przeciwnowotworowych. Ta strategia terapeutyczna jest aktualna i obiecująca ze względu na powinowactwo do guzów i możliwość uwalniania w miejscu docelowym pęcherzyków zewnątrzkomórkowych, które mogą transportować leki.

Obszerna literatura, cytowana zarówno w części teoretycznej, jak i dyskusji, zawiera prawie dwieście

dobrze dobranych i aktualnych publikacji.

Cele, jakie postawiła sobie Doktorantka są ambitne i zasługują na uznanie. Autorka postanowiła przeanalizować działanie zsyntetyzowanych przez siebie chemicznych hybryd gemcytabiny z NLPZ wobec wybranych linii komórkowych raka trzustki.

Postawiła hipotezę, że mezenchymalne komórki macierzyste szpiku kostnego oraz pożywka otrzymana z tych komórek mogą pełnić funkcję synergistycznie dodatnią dla działania przeciwnowotworowego badanych związków.

Szczególną uwagę zwróciła na ocenę odporności tych komórek na badaną kombinację leków, aby określić, czy możliwe jest uzyskanie interakcji, czyli efektu silniejszego niż działanie pojedynczych substancji. Na podstawie wyników badań wykonanych *in vitro* przeprowadzono syntezę nowych koniugatów gemcytabiny z NLPZ oraz zbadano ich właściwości fizykochemiczne.



Myślę, że chwili dyskusji podczas obrony doktorskiej wymagają niektóre detale dotyczące budowy chemicznej cytydyny i gemcytabiny.

Nie jest jasne, dlaczego Autorka pracy zakłada, że w przypadku tych związków protonizacji ulega grupa aminowa. Według wszelkich reguł proton powinien przyłączyć się tutaj do azotu w pierścieniu, który — choć może takie wrażenie stwarzać — nie ma w tej sytuacji charakteru amidowego (nadal jest to zasada pirymidynowa).

Na korzyść takiej jonizacji przemawiają także wspomniane przez Doktorantkę (str. 17) próby zwiększania lipofilowości polegające na podstawianiu tej grupy aminowej, co jeszcze bardziej utrudnia jej protonizację.

Czy koniugat cytydyny z ibuprofenem (str. 108) faktycznie miał dodatkową potwierdzoną grupę hydroksylową w pierścieniu cukru i wynikającą z tego masę 447,48? Wzór sumaryczny odpowiada substancji bez takiej grupy, o masie 431,42.



Wszystkie cele postawione przed badaniami zostały osiągnięte, a hipotezy badawcze potwierdzone i wystarczająco przedyskutowane. Recenzowana dysertacja dostarcza wielu interesujących faktów z punktu widzenia problemów współczesnej nauki, a do najważniejszych należy zaliczyć:

1. Wykazanie istotnych różnic aktywności pomiędzy zastosowanymi kombinacjami, co daje nadzieję na możliwość dalszego zwiększenia i tak już dużej skuteczności
2. Wykazanie odporności badanej linii komórkowej na użyte leki
3. Wykazanie różnic w aktywacji szlaków apoptozy, co zachęca do dalszych badań tego zjawiska
4. Opracowanie metodologii rozdzielania mieszanin poreakcyjnych w obliczu trudności rozdzielania związanej ze zbliżoną budową chemiczną.



Podsumowując, praca doktorska mgr inż. Agaty Kawulok 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. z 2017 r. poz.1789) oraz art. 179 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 30 sierpnia 2018 r. poz. 1669). Wnioskuje zatem o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dodatkowo, biorąc pod uwagę interdyscyplinarność podjętej tematyki, pracowitość podjętych badań, a przede wszystkim istotny wkład badań Doktorantki w poszukiwanie nowych dróg terapii nowotworów z przyjemnością wnioskuję o wyróżnienie przedłożonej mi do recenzji pracy.

Lublin, 5 grudnia 2025.