

Prof. dr hab.med Aleksander Sieroń dr h.c. multi

Katowice 20.11.2025

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Agaty Kawulok pod tytułem :

**Badanie aktywności przeciwnowotworowej nowych kombinacji terapeutycznych opartych na Gemcytabinie i NLPZ z wykorzystaniem mezenchymalnych komórek macierzystych jako nośników**

Rak trzustki należy do jednego z najbardziej złośliwych nowotworów . W szczególny sposób dotyczy to raka rozwijającego się z przewodów trzustkowych. Przeżywalność , od rozpoznania klinicznego w tym nowotworze wynosi około 1 do 2 lat , a niestety, tylko w 5 % chorych umożliwia przeżycie 5 lat. Przyczyną tak dramatycznie krótkiej przeżywalności tej postaci raka jest fakt, że pierwsze objawy kliniczne występują w bardzo zaawansowanej postaci , której często towarzyszą już przerzuty. Skuteczność wykrywania tego nowotworu , w postaci która jeszcze pozytywnie rokuje dla pacjenta, w pewnym umożliwia badanie USG. Aczkolwiek USG współcześnie jest jednym z rutynowych badań lecz wykrywalność nowotworu tą metodą nie jest łatwa, bo rozpoznanie utrudniają otyłość, dość głębokie ułożenie trzustki oraz fakt ,że guz jest widoczny w USG dopiero przy średnicy 1-2 cm ( milion komórek nowotworowych daje wolumen ok. 1 cm sześciennego). Autor recenzji często apeluje , aby USG było robione często , relatywnie dobrym aparatem a także było ogólnodostępne ,a wykonanie powinno być zrealizowane przez lekarza

mającego dobry ,bądź wystarczający w zakresie USG brzucha, poziom wiedzy .

Jak wspomniałem, niestety, wczesna wykrywalność mimo długiego (12-16 lat) rozwoju raka trzustki wykrywalność następuje zwykle w stanie zaawansowanym . W tym okresie szansą, obok ewentualnej operacji, dla pacjenta jest podanie chemioterapeutyków .Niestety rak trzustki często jest chemiooporny z powodu oporności wewnętrznej lub nabytej.

Wśród cytostatyków gemcytabina jest jednym z leków w terapii nowotworów trzustki. Jest prolekiem ulegającym wewnątrz komórkowej aktywacji. Od jakiegoś czasu wiadomo ,że wsparcie chemioterapii dają NLPZ. Oczywiście istotną rolę pełni nośnik koniugatu do guza. Dlatego Doktorantka skupiła się w pracy nie tylko na efekcie działania gemcytabiny z NLPZ , ale także na znalezieniu odpowiedniego nośnika ,który umożliwia dotarcie kombinowanego leczenia cytostatycznego do komórek nowotworu.

Recenzowana rozprawa ma typowy układ dla tego typu opracowań i składa się z 10 rozdziałów uzupełnionych rozdziałem 11 z danymi bibliometrycznymi .

Po dobrze wprowadzającym w tematykę Wstępie Doktorantka precyzuje cele szczegółowe. Cytuję za autorką:

1. „zbadać In vitro kombinacji GeM z ASA/IBU/FLU na liniach nowotworowych trzustki (PCC) oraz wyselekcjonowanie najbardziej obiecującego związku poprzez badania cytotoksyczności, apoptozy i nekrozy, cyklu komórkowego ,badań wybranych białek apoptotycznych metodą Western blottingu

2. Izolacja i namnażanie BM-MSC od zdrowych dawców szpiku, badanie fenotypu oraz ocena przydatności BM-MSC jako nośników najbardziej obiecującej kombinacji GEM i NPLZ
3. Synteza szeregu chemioterapeutyków do leczenia nowotworu trzustki; modyfikacje cytydyny i gemcytabiny w pozycji 4-(N) i 5'-C z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi".

Powyżej sformułowane cele dowodzą głębokiego przemyślenia postępowania badawczego.

Analiza rozdziałów poświęconych doborowi materiałów i metodyki badawczej wskazuje na dużą a w tym zakresie biegłość. Dotyczy to zarówno przeprowadzonych badań biologicznych jak i chemicznych.

Wyniki z badań przeprowadzonych przez Doktorantkę wskazują na konsekwentne realizowanie celów pracy.

W dobrze napisanej Dyskusji Doktorantka w sposób czytelny precyzuje czym kierowała się wybierając taką tematykę rozprawy doktorskiej, często posiłkując się wnioskami z przeprowadzanych w pracy badań. Jak pisze, w jej planach badawczych przewidziana jest izolacja czystych pochodnych i przeprowadzenie dalszych badań otrzymanych koniugatów zarówno z wykorzystaniem komórek mezenchymalnych, jako nośników, jak również przy wykorzystaniu tylko samego połączenia NPLZ i gemcytabiny

W 15 wnioskach podaje dane, które wskazują między innymi, że zastosowanie wymienionych połączeń lekowych gemcytabiny i NPLZ może wpłynąć na zmniejszenie żywotności badanej kultury bakteryjnej a także indukować mechanizmy apoptotyczne i nekrotyczne.

Autor recenzji zdaje sobie sprawę ,że szeroko w pracy przeprowadzone badania zasługują na oddzielne przedstawienie wniosków ,aczkolwiek brakuje mnie, jako klinicyście końcowego wskazania perspektyw wykorzystania badanych związków: gemcytabiny ,NLPZ i komórek mezenchymalnych jako nośnika. Ciekawym było by wskazanie ewentualne wytycznych szlaku prowadzącego do badania na zwierzętach laboratoryjnych no i co relatywnie odległe , do badań przydatności tej kombinacji u ludzi.

Pracę doktorską kończy bardzo obszerna literatura ,bo licząca 196 pozycji , w znakomitej większości nowa ,co wynika z nowatorskiego profilu badań zastosowanych w pracy.

Podsumowując : znakomity warsztat badawczy zarówno w części biologicznej jak i chemicznej dowodzi ,że doktorantka była znakomicie prowadzona przez uznaną w tym zakresie badań nie tylko w Polsce , Promotorkę Prof. Violetę Kozik

Autor recenzji pewno nie doczeka się ewentualnego wprowadzenia badanych substancji do klinicznej praktyki , ale biorąc pod uwagę przedstawione wyniki badań być może uda się wprowadzić to maksymalnie szybko dla dobra pacjentów.

Trozkę dziwi brak w tytule pracy hasła „trzustka”, mimo że została poświęcona badaniom nad rakiem tego gruczołu., jak co wspomniałem brakiem końcowego klinicznie perspektywicznego wniosku.

Te uwagi nie umniejszają mojej , sumarycznie wysokiej ,oceny pracy. Doktorantka udowodniła , że potrafi samodzielnie prowadzić pracę naukową oraz potrafi analizować i interpretować wyniki badań. Proponuję wyróżnienie.

Podsumowując, praca doktorska mgr Agaty Kawulok spełnia warunki określone w art.13 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki( Dz.U. z 2017r poz 1789) oraz AT 179 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce ( Dz.U. z 30 sierpnia 2018r poz 1669) Wnioskuje zatem o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Moja ocena pracy jest wysoce pozytywna.

8951060

Prof. dr hab. n. med. Aleksander Sieroń  
SPECJALISTA Z ZAKRESU CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH,  
KARDIOLOGII, ANGIOLOGII, HIPERTENSJOLOGII,  
BALNEOLOGII I MEDYCYNY FIZYKALNEJ  
Katowice, ul. Jesienna 1