

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

Katowice 8.08.2020

**RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ MAGISTRA JERZEGO BAZAKA
"ROLA TLENKU AZOTU W ODPOWIEDZI KOMÓREK
NOWOTWOROWYCH NA STRES TERAPII FOTODYNAMICZNEJ;
EFEKT SĄSIEDZTWA"**

Recenzję piszę na podstawie pisma Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauki Biologiczne Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie Prof. dr. hab. Andrzeja Kozika

Ocena efektów działania czynników fizycznych działających na niejednorodną z natury strukturę guza nowotworowego została wzbogacona w ostatnim XX-leciu o poznanie efektu proonkogenego pozostałych w guzie komórek, które nie do końca uległy destrukcji. Ponadto, identyfikując lepiej informację międzykomórkową zrozumiano, że proonkogenne mogą być też zdrowe komórki z morfologicznego otoczenia guza po terapii nazywane przestrzennie komórkami sąsiednimi. Początkowo badano przyczyny proliferacji komórek nowotworowych po terapii promieniami RTG. Wykazano wtedy, że wzrost i proliferacja komórek targetowych jak i komórek sąsiednich zależy od częściowej przeżywalności komórek poddanych terapii. Konsekwencją zrozumienia efektu proliferacji komórek sąsiednich i klinicznych implikacji przerzutów nowotworowych było, ale i jest w dalszym ciągu, poszukiwanie i zdefiniowanie czynnika stymulującego ten efekt. Jak się okazało istotną rolę, jeśli nie pełną, w tym obszarze pełni tlenek azotu.

Recenzowana praca skupia się powyżej opisanych implikacjach wpływu innego czynnika fizycznego stosowanego w terapii przeciwnowotworowej, jakim jest terapia fotodynamiczna. Praca skonstruowana jest w sposób typowy dla tego typu dysertacji i uważam, że wszystkie wymagane w pracy doktorskiej rozdziały napisane zostały w sposób czytelny z wyjaśnieniem postępowania naukowego doktoranta. Warto zauważyć, że poprzez wprowadzenie barier strukturalnych wymyślił i wdrożył własną metodę umożliwiającą na czas terapii izolację pomiędzy komórkami targetowymi a komórkami sąsiednimi.

Celem wykazania różnej ekspresji i efektywności działania czynnika informacyjnego zdecydował się na zbadanie zależności odpowiedzi komórek

poddanych terapii fotodynamicznej od ich zdolności regulacyjnych iNOS. Warto zauważyć, że wyeksponowane w rozdziale IV dysertacji umiejętności badawcze doktoranta zostały uzyskane w Medical College of Wisconsin. W tej Uczelni miał bowiem możliwość pracy i współpublikowania z profesorem Alberto Girottim, uznanym światowym autorytetem w tematyce poświęconej tlenkowi azotu.

Stwierdzam także, że przedstawiony opis metodyki pozwala na odtworzenie badań w innych laboratoriach. Cytowana bibliografia jest adekwatna do przeprowadzenia dyskusji i postępowania dowodowego pozwalającego na wyciągnięcie zaprezentowanych w dysertacji wniosków.

W mojej ocenie na szczególną uwagę zasługują:

- wprowadzenie własnej metody wykorzystującej wkładki silikonowe umożliwiające obserwację, nie tylko w tej pracy, reakcji komórek sąsiedztwa
- stwierdzenie poterapeutycznego wzrostu indukcji iNOS zarówno w komórkach targetowych jak i w komórkach sąsiedztwa
- potwierdzenie udziału NO w przekazywanie sygnału z komórek targetowych do nie poddanych terapii komórek sąsiednich i, co według mnie istotne, wskazując także na możliwość podjęcia w przyszłości w klinice dodatkowej terapii degradującej poziom sygnałowego NO
- wskazanie prawdopodobnej drogi sygnalizacji w komórkach targetowych stymulującej wzrost odporności na apoptozę: aktywacja Akt, następnie aktywacja NF- κ B, transkrypcja/translacja iNOS, nadprodukcja NO i w końcu wzrost odporności na apoptozę

Dla mnie jako klinicysty zajmującego się od wielu lat medycyną fotodynamiczną znaczenie uzyskanych wyników jest duże i wskazuje na przyczyny niektórych niepowodzeń terapeutycznych. Wyniki uzyskane w tej pracy sugerują praktykom PDT przemyślenie stosowania innych niż dotychczas wartości gęstości energii dawek terapeutycznych. Energia dawki przypadająca na jednostkę powierzchni, która ma szansę na maksymalne, a tak naprawdę, pełne zniszczenie zmiany nowotworowej staje się w świetle tej pracy jednym z istotnych wyzwań stojących przed biofizykami i fizykami współpracującymi z klinicystami w obszarze medycyny fotodynamicznej.

Konkludując oceniam, że rozprawa pt "Rola tlenu azotu w odpowiedzi komórek nowotworowych na stres terapii fotodynamicznej; efekt sąsiedztwa" spełnia warunki określone w art. 13. Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytułach naukowych oraz o stopniach i tytułach w zakresie sztuki z późniejszymi uzupełnieniami. W związku z tym wnoszę o dopuszczenie magistra Jerzego Bazaka do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne. Biorąc pod uwagę wysoki walor naukowy pracy, wnoszący nową wiedzę do biochemii i biofizyki terapii fotodynamicznej oraz wynikające z pracy istotne przesłanki kliniczne wnoszę o wyróżnienie recenzowanej pracy.

8951060
Prof. dr hab. n. med. Aleksander Sieroń
SPECJALISTA Z ZAKRESU CHOROBY WNEĘTRZNYCH,
KARDIOLOGII, ANGIOLOGII, HIPERTENZJOLOGII,
BALNEOLOGII I MEDYCYNY FIZYKALNEJ
Katowice, ul. Jesienna 1