



RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ W OPARCIU O CYKL PUBLIKACJI NAUKOWYCH MGR IWONY KWIATKOWSKIEJ pt. "Ocena aktywności przeciwnowotworowej terapii skojarzonej z użyciem pochodnej 1, 2, 4 – triazyny ( MM-129 ) oraz inhibitora 2,3–dioksygenazy indolowej-1 (indoksimodu)"

Rak Jelita grubego jest jednym z nowotworów złośliwych coraz częściej dotykającym nasze społeczeństwo, a jego występowanie przesuwa się w kierunku osób coraz młodszych. We wczesnym okresie jego rozwoju jedynym skutecznym jego leczeniem jest leczenie chirurgiczne. Rak jelita grubego w stadium zaawansowanym wymaga skojarzonego leczenia zarówno w okresie przedoperacyjnym, jak i pooperacyjnym, a rokowanie u tych chorych, jak i jakość życia jest niezadowolająca. Celem leczenia skojarzonego, a nawet spersonalizowanego dzięki badaniom molekularnym jest zapobieganie wznowie, przerzutowaniu, a docelowo wydłużenie 5-letniego czasu przeżycia tej grupy chorych. Mimo starań i wprowadzania w praktyce lekarskiej coraz to nowocześniejszych technologii w diagnostyce nie widać istotnej różnicy w zmniejszeniu ilości zdiagnozowanych nowotworów jelita grubego w stadium zaawansowanym, które wymaga stosowania skojarzonego leczenia immunochemioradio terapią w połączeniu z leczeniem operacyjnym. W związku z powyższym cały czas trwają poszukiwania dotyczące kojarzenia różnych leków celem powstrzymania procesu nowotworzenia na różnych poziomach metabolizmu komórkowego i przerwanie szlaków metabolicznych doprowadzających do namnażania się komórek nowotworowych i tym problemem badawczym zajęła się Pani mgr Iwona Kwiatkowska. Przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska mgr Iwony Kwiatkowskiej p.t. "Ocena aktywności przeciwnowotworowej terapii skojarzonej z użyciem pochodnej 1, 2, 4 – triazyny ( MM-129 ) oraz inhibitora 2,3 – dioksygenazy indolowej-1 ( indoksimodu )" w oparciu o cykl publikacji naukowych w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne zrealizowana w Zakładzie Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku zawiera 13 rozdziałów. W pierwszych 7 rozdziałach Autorka tego dzieła przedstawiła wykaz publikacji, które stanowią rozprawę doktorską. Są to 2 publikacje: poglądowa i oryginalne doniesienie badawcze opublikowane w renomowanym onkologicznym czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. Łączna



wartość tych prac to Impact Factor 11,775, a wartość punktowa MNiSW dla tego cyklu to 280 punktów. Publikacja tych prac w czasopiśmie *Cancers* była w roku 2021 i 2024. Opublikowane prace recenzowane przez co najmniej 2, a nawet może i 3 recenzentów ekspertów nie podlegają ocenie co do ich wartości i wnoszonych informacji do leczenia onkologicznego. W obszernej pracy poglądowej z 2021 roku Doktorantka przedstawiła w sposób wyczerpujący w oparciu o 238 najnowszych pozycji piśmiennictwa rolę metabolizmu tryptofanu i jego metabolitów w procesie carcinogenezy z uwzględnieniem udziału immunomodulatorów jako promotorów lub supresorów guza. To opracowanie świadczy o doskonałym przygotowaniu Doktorantki do wyznaczenia kierunku badań i podjęcia pracy eksperymentalnej. Wyniki której przedstawiła w 2024 roku w kolejnej opublikowanej pracy, będącej wynikiem kilku etapów badań:

- wpływ łącznego podania MM-129 i Indoximodu na rozwój komórek raka jelita grubego na modelu doświadczalnym,
- wpływ połączenia tych związków MM-129 i Indoximodu na podział i żywotność komórek raka jelita grubego,
- wpływ tego połączenia na apoptozę komórek nowotworowych,
- wpływ pochodnych tryptofanu na metabolizm, wzrost i podziały komórek nowotworowych i włączenie inhibitoraIDO-1 do zahamowania tego procesu,
- wpływ połączenia tych obu związków na ekspresję enzymu 2,3- dioksygenazy indolowej-1. Eksperyment był prowadzony na dużej próbie badawczej z porównaniem do grupy odniesienia. Badania eksperymentalne mgr Iwony Kwiatkowskiej potwierdziły i wykazały działanie proapoptotyczne obu tych związków, a także udowodniły, że łączenie w terapii związków o różnym punkcie uchwytu zwiększa synergizm ich działania i daje podstawy do wykorzystania w innowacyjnych terapiach onkologicznych nie tylko raka jelita grubego. Być może można też sugerować o niższej cytotoksyczności w stosunku do innych zdrowych komórek, co dawałoby potencjalne zmniejszenie objawów ubocznych tego leczenia i poprawiało istotnie jakość życia chorych, co jest niezmiernie ważne w tej terapii. W rozdziale p.t. Wprowadzenie mgr Iwona Kwiatkowska dogłębnie zapoznaje czytającego ze związkami p/nowotworowymi i ich zdolnością antyproliferacyjną i proapoptotyczną wobec różnych komórek nowotworowych. Przedstawia Ona również udział komórek odpornościowych w różnym aspekcie nowotworzenia lub działanie



cytotoksyczne wobec komórek guza. Przewlekły stan zapalny toczący się w organizmie i wzrost poziomu Interferonu-Gamma, jak stwierdza Autorka na podstawie piśmiennictwa może być wczesnym sygnałem toczącego się procesu nowotworowego, a więc być może ten fakt powinien być wykorzystany do wczesnej diagnostyki. Przebieg choroby nowotworowej ma różne oblicza i mgr Iwona Kwiatkowska zwraca uwagę na elementy komórkowe mikrośrodowiska guza jako markerów prognostycznych gorszego rokowania przebiegu choroby nowotworowej. We wprowadzeniu nie pominęła też przemian tryptofanu i roli jego metabolitów mających wpływ nie tylko na rozwój komórek nowotworowych, ale także na ich inwazyjność co przekłada się na progresję choroby. Cel pracy mgr Iwony Kwiatkowskiej jest jasno określony. Poszukiwała Ona aktywności przeciwnowotworowej przy łącznym podaniu MM-129 (klasycznego cytostatyku) z Indoximodem wobec komórek rakowych na modelu doświadczalnym, ich żywotności i wpływu na proces apoptozy oraz na ekspresję białek zaangażowanych w procesy sygnalizacji wewnątrzkomórkowej. Ogólnie można stwierdzić, że celem jej badań było poszukiwanie skojarzonej skutecznej terapii onkologicznej wobec komórek rakowych jelita grubego z jednoczesnym zwróceniem uwagi nie tylko na skuteczność, ale i na efekty uboczne tych leków. W kolejnym rozdziale Doktorantka w sposób syntetyczny opisała użyte do badań materiały i metody badawcze z uwzględnieniem stosowanych testów i zestawów, a także poszczególne etapy eksperymentu. Do tego dołączony jest kolejny rozdział podsumowujący wyniki eksperymentu i dyskusja w oparciu o 107 najnowszych publikacji o znaczeniu międzynarodowym. Opatrzyła to Ona zwięzłym streszczeniem w języku polskim i angielskim, a przedstawione 4 wnioski odpowiadają na postawione pytania eksperymentu. W kolejnej części tego opracowania znajduje się oświadczenie mgr Iwony Kwiatkowskiej w którym wykazuje swój udział na 80% w pracy poglądowej i 60% pracy badawczej. Dokumenty te są poświadczane podpisem promotora Prof. dr hab. Dariusza Pawlaka, jak i też oświadczenia współautorów tych 2 prac stanowiących rozprawę doktorską. Dorobek naukowy mgr Iwony Kwiatkowskiej stanowi poza listą publikacji stanowiącej rozprawę doktorską jeszcze 5 publikacji anglojęzycznych o łącznej wartości IF 34,093, co przekłada się na 820 punktów MNiSW, a także 7 doniesień zjazdowych. Inne aktywności naukowe świadczą o Jej dojrzałym i doskonałym przygotowaniu do prowadzonych badań eksperymentalnych w onkologii, które stanowią i otwierają drzwi do nowoczesnych eksperymentalnych strategii terapeutycznych



mających przełożenie w praktyce. Prace stanowiące rozprawę doktorską, jak i cały dorobek badawczy mgr Iwony Kwiatkowskiej nie tylko zasługuje na wyróżnienie, ale także i powinien być nagrodzony. Cykl prac eksperymentalnych prowadzonych w Zakładzie Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku pod kierownictwem naukowym znanego w świecie badacza Pana Prof. Dariusza Pawlaka może wpłynąć w znaczący sposób i zmienić oblicze leczenia onkologicznego nie tylko w obszarze uzyskania dobrego efektu terapeutycznego, ale także i zmniejszenia objawów ubocznych jakie towarzyszą w trakcie stosowania tych leków, jak i po zakończonym leczeniu.

Przedstawione do recenzji prace stanowiące rozprawę doktorską mgr Iwony Kwiatkowskiej są oryginalnym rozwiązaniem problemu badawczego (eksperymentalnego) w dyscyplinie nauki farmaceutyczne. W oparciu o dorobek publikowany i prezentowane prace na zjazdach niejednokrotnie o zasięgu międzynarodowym można stwierdzić, że jest Ona doskonale przygotowana do realizacji projektów eksperymentalnych na liniach komórkowych.

Pracę oceniam pozytywnie oraz mam zaszczyt zwrócić się do Komisji Doktorskiej z wnioskiem o dopuszczenie mgr Iwony Kwiatkowskiej do dalszych etapów postępowania doktorskiego. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w ustawie: Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce t.j. (Dz.U. z 2023 r. poz. 742 ze zm.). W związku z powyższym zwracam się do Senatu o nadanie mgr Iwonie Kwiatkowskiej stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Prof. nzw. Dr hab. n. med. Jadwiga Snarska