

Prof. dr hab. Janina Kwiatkowska-Korczak

Ul Cynowa 5/6 53-435 Wrocław

Wrocław, 22 marca 2013

**OCENA**  
**ROZPRAWY DOKTORSKIEJ**  
**LEKARZ ANNY KUŹMA=RICHERT**

**PT:**  
**„WPLYW POCHODNYCH FENOTIAZYNY NA KOMÓRKI RAKA GRUCZOŁU**  
**SUTKOWEGO WRAŻLIWYCH (MCF-7WT) i OPORNYCH (MCF-7/DOX)**  
**NA DOKSORUBICYNĘ”**

Temat pracy doktorskiej uważam za aktualny i ważny. Oporność wielolekowa stanowi istotny problem w terapii nowotworów. Podejmowane są próby jej przezwyciężenia za pomocą substancji modulujących transportery leków lub białka wewnątrzkomórkowe odpowiedzialne za to zjawisko.

Lekarz Anna Kuźma-Richert spotyka się z tymi zagadnieniami w swej praktyce lekarskiej. Dążąc do dogłębnego poznania mechanizmów oporności na cytostatyki i możliwości jej usunięcia lub osłabienia podjęła się przeprowadzenia badań modelowych na hodowlach komórkowych raka gruczołu sutkowego. Wykonywała je w Katedrze Biochemii Lekarskiej naszej Uczelni, w zespole o ogromnym doświadczeniu w tej dziedzinie, kierowanym przez dr habilitowaną . Jolantę Saczko.

Wyniki tych badań stanowią treść przedstawionej rozprawy. Opracowała ją według klasycznego schematu podziału na rozdziały.

Wstęp rozprawy stanowi obszerny przegląd poruszanych zagadnień, przy czym autorka nie ogranicza się do opisu konkretnych zjawisk, które bada, ale przedstawia je w szerokim kontekście. Dla przykładu: oprócz stosowania cytostatyków, omawia inne rodzaje terapii nowotworów; oprócz błonowej glikoproteiny P-gp, którą się zajmuje opisuje szereg innych białek zaangażowanych w proces lekooporności; obszernie przedstawia mechanizmy apoptozy, czy też różnorodnych funkcji polimerazy poli((ADP-rybozy)). Rozdział ten świadczy o bardzo dobrej znajomości poruszanych zagadnień, zarówno w obszarze

diagnostyki i terapii nowotworów, jak i molekularnych mechanizmów oporności wielolekowej oraz działania substancji ją modulujących. Piśmiennictwo jest dobrze dobrane i aktualne, a większość pozycji pochodzi z ostatnich kilku lat. Doktorantka omawia poruszane zagadnienia w sposób wyczerpujący, a jednocześnie bardzo zwarty i jasny, doskonałym językiem, stosując poprawne nazewnictwo.

Wybór hodowli komórkowych raka sutka wrażliwych i opornych na doksorubicynę uważam za właściwy.. Doktorantka bada różnorodne wskaźniki skutków działania badanych modulatorów, unikając pochopnych wniosków. Metody ich badania, opanowane przez doktorantkę są sprawdzone i wiarygodne.. Oceniam jako interesujące i właściwe porównanie działania dwu różnych pochodnych fenotiazyny oraz zastosowanie dwu stężeń dla wyboru właściwej dozy.

Wyniki przedstawiono w dobrze opracowanych tabelach i wykresach, a w przypadku oznaczeń wewnątrzkomórkowej lokalizacji badanych substancji oraz ekspresji białek udokumentowano je czytelnymi zdjęciami. Doktorantka uzyskała odpowiedzi na postawione pytania. Potwierdziła udział białka P-gp w oporności komórek nowotworowych na doksorubicynę, postulowany przez Molinari i innych badaczy. Wykazała skuteczność działania promazyny i trifluoropromazyny w komórkach raka sutka opornych na doksorubicynę stwierdzając spadek ich przeżywalności, wzrost intensywności apoptozy oraz obniżenie ekspresji czynnika proliferacji..

W mojej opinii przedstawione wyniki badań lekarz Anny Kuźmy-Richert są interesujące i wskazują na możliwą przydatność pochodnych fenotiazyny jako modulatora oporności na cytostatyki w terapii nowotworów,

W dyskusji autorka słusznie ocenia swe obserwacje modelowe jako niezbędny etap wstępny i widzi konieczność badań na zwierzętach, celem uwzględnienia procesów przebiegających w całym organizmie i ich wpływu na działanie modulatorów. Dobrze to świadczy o jej krytycyzmie a zarazem otwiera drogę do dalszych badań.

W dyskusji doktorantka omawia wszystkie wyniki badań i konfrontuje je krytycznie z obserwacjami innych autorów. Omawia swe spostrzeżenia w szerokim kontekście, opisując możliwe mechanizmy działania zarówno cytostatyków jak i stosowanych efektorów. Dyskusja jest napisana bardzo wnikliwie i interesująco. Sądzę jednak, że rozdział ten zyskałby na większej zwięzłości, gdyby autorka krócej omówiła fakty znane już ze wstępu.

Wnioski wyciągnięte na podstawie rozprawy są słuszne i dobrze odzwierciedlają znaczenie pracy. Sądzę jednak, że w punkcie 4 oprócz wniosku końcowego powinny się znaleźć szczegóły: konkretne pochodne fenotiazyny i wskaźniki skuteczności ich działania.

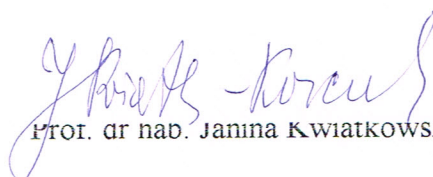
Są to jednak uwagi redakcyjne i w niczym nie umniejszają mojej wysokiej merytorycznej oceny rozprawy. Praca została dobrze zaplanowana, wykonana i opisana, przyniosła nowe, interesujące informacje.

Z obowiązku recenzenta muszę zaznaczyć jako formalne uchybienie, że w rozprawie nie umieszczono streszczenia.

Trzeba podkreślić, że doktorantka jest pierwszym autorem publikacji z zakresu opisanych badań oraz artykułu przeglądowego z tej tematyki.

Reasumując, w mojej opinii praca lekarz Anny Kuźmy-Richert odpowiada w pełni wszystkim wymogom stawianym rozprawom doktorskim.

Uważam, że praca zasługuje na nagrodę, tym bardziej, że doktorantka jako lekarz praktykujący wykonała badania podstawowe, przynoszące lepsze zrozumienie mechanizmów działania cytostatyków oraz modulatorów lekooporności. .

  
PROF. DR HAB. JANINA KWIAKOWSKA-KORCZAK