

Recenzja pracy doktorskiej

Alexander Cortez

Molecular mechanisms of tumor cell resistance to the FGFR kinase inhibitor

Rozprawa doktorska pana Aleksandra Cortez liczy 140 stron oraz dodatkowo tzw supplementary materials w wersji elektronicznej. Rozprawa obejmuje standardowe rozdziały, takie jak: wstęp, hipotezę badawczą oraz cel pracy, opis stosowanych materiałów i metod badawczych, a także wnioski i spis piśmiennictwa.

Cele pracy zostały omówione na początku rozprawy, jednakże dla większej przejrzystości mogłyby one zostać przedstawione w punktach. Pozwala to na lepszą ocenę ich realizacji w efekcie przeprowadzonych badań.

We wstępie autor przedstawia szereg informacji dotyczących receptora czynnika wzrostowego fibroblastycznego, FGFR, nawiązując do jego zmian w różnych nowotworach złośliwych u ludzi. Pokrótce charakteryzuje też trzy grupy raków będących przedmiotem badań w rozprawie doktorskiej, a więc raka płuca, żołądka i pęcherza moczowego. Warto zwrócić uwagę, że w terminologii anglosaskiej, a praca jest w całości napisana w języku angielskim, stosowany jest powszechnie termin „cancer”. Jest on nieprecyzyjny, ponieważ w ogólnym znaczeniu odnosi się on do wszystkich nowotworów złośliwych, a więc i chłoniaków złośliwych, czerniaka, i glejaków. Proponuję żeby w przyszłości, pisząc o rakach, stosować jednoznaczne fachowe ich określenie: carcinoma. Termin ten dotyczy złośliwych nowotworów pochodzenia nabłonkowego.

We wstępie wiele uwagi doktorant poświęca również omówieniu innych aspektów rozprawy, takich jak inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI), mechanizmy oporności na działanie inhibitorów,

czy wreszcie biomarkerom. W odniesieniu do ostatniego zagadnienia, przedstawia cechy idealnego biomarkera a także podaje przykłady biomarkerów stosowanych klinicznie. Fragment wstępu poświęcony jest dodatkowo omówieniu badań klinicznych, chociaż akurat ta część rozprawy nie jest bezpośrednio związana z badaniami przeprowadzonymi przez autora. W pracy trudno znaleźć potwierdzenie prowadzenia takich badań.

Autor opisuje dosyć dokładnie metody badawcze, które wykorzystał w swoich pracach.

Całość pracy jest bogato ilustrowana 24 rycinami oraz 16 tabelami w wersji barwnej, zaś rozprawę kończą wykaz piśmiennictwa obejmujący 407 pozycji, z których większość pochodzi z ostatnich 10 lat, a także wykaz osiągnięć naukowych autora.

W rozprawie tej doktorant postawił przed sobą trudne zadanie polegające na identyfikacji potencjalnych biomarkerów związanych z wrażliwością lub opornością komórek nowotworowych na nowy inhibitor FGFR, który został opracowany w Polsce. Doktorant brał udział w projekcie CELONKO, w programie STRATEGMED II finansowanym przez NCBIr, w którym przeprowadzono badania na liniach komórek nowotworowych opornych bądź wrażliwych na wymieniony wyżej inhibitor.

Doktorant podaje, że w badaniach skoncentrował się na poszukiwaniu mechanizmów oporności i biomarkerach na liniach komórkowych ze stwierdzoną opornością na inhibitor FGFR.

Badania prowadzone były na trzech liniach komórek, a mianowicie raka płuca, żołądka i pęcherza moczowego, i w tym celu przeprowadzono poszerzoną analizę profilu ekspresji genów na wymienionych liniach. Szkoda, że doktorant nie miał, jak sam stwierdza, dostępu do materiału tkankowego od pacjentów. Badanie takich próbek byłoby na pewno bardziej emocjonujące i przyniosło wyniki, które można bezpośrednio przełożyć na praktykę kliniczną.

Należy mieć nadzieję, że wspomniane w rozprawie gromadzenie materiału biologicznego pozwoli na kontynuację badań i wyciągnięcie ciekawych wniosków w przyszłości.

Autor obiektywnie stwierdza, że dysponował niską liczbą próbek, co może, ale nie musi być powodem ograniczania się w prowadzeniu badań naukowych. Dostępność materiału biologicznego, również nowotworowego, nie powinna stanowić zasadniczego problemu badawczego w dzisiejszych czasach. Autor zdecydował się więc na opracowanie schematu obliczeniowego PREDICT, co pozwoliło wyselekcjonować mniejsze liczby biomarkerów mogących znaleźć w przyszłości praktyczne zastosowania. Jest to dużym atutem tej pracy. Ciekawym rozwiązaniem jest także wykorzystanie modelu „pipeline” do selekcji biomarkerów dla różnych typów raka, służących jako biomarker określony mianem „pan-cancer”. Jak rozumiem, chodzi o uniwersalny biomarker do zastosowania w diagnostyce onkologicznej.

Dzięki przeprowadzonej analizie danych autor wykazał, że istnieje związek pomiędzy potencjalnymi mechanizmami oporności na inhibitory FGFR a większością wyselekcjonowanych genów.

Wyniki uzyskane przez autora są bardzo obiecujące, ponieważ wykazał on, iż komórki uodpornione na działanie inhibitora FGFR wykształcają aktywację wielu szlaków, które regulują m.in. proliferację komórek, ich przeżywalność i proces apoptozy.

Ostatecznie doktorant wskazuje na cztery geny jako potencjalne i uniwersalne biomarkery oporności na inhibitory FGFR w raku żołądka i raku pęcherza moczowego, nie odnosząc się jednakże do trzeciego modelu badawczego, czyli raka płuca. Brak stosownej informacji we wnioskach.

We wnioskach doktorant potwierdza, że główne cele rozprawy doktorskiej zostały osiągnięte.

W szczególności zaś, że istnieją powiązania z mechanizmami oporności na FGFR-TKI dla większości wybranych genów.

Reasumując, pracę doktorską pana Aleksandra Cortez oceniam wysoko i uważam, że spełnia warunki określone w art.187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (j.t. Dz. U. z 2023 r. poz. 742, z późniejszymi zmianami)

Wniosuję o dopuszczenie pana Aleksandra Cortez do dalszych etapów przewodu doktorskiego, a także wniosuję o wyróżnienie pracy bądź przyznanie stosownej nagrody.

Wrocław, 9 czerwca, 2023

Piotr Ziółkowski