

dr hab. Lidia Skuza, prof. US

Szczecin, 28.04.2023 r.

Instytut Biologii

Wydział Nauk Ścisłych i Przyrodniczych

Uniwersytet Szczeciński

ul. Wąska 13

71-415 Szczecin

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. Szymona Grochansa

pt. „Ekspresja chemokiny CCL18 oraz jej receptorów CCR8 i PITPNM3 w glejaku wielopostaciowym. Znaczenie w procesie nowotworzenia”

wykonanej w Zakładzie Biochemii Katedry Biochemii i Chemii Medycznej

Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie,

pod kierunkiem promotora prof. dr hab. n. med. Ireny Baranowskiej-Bosiackiej

oraz promotora pomocniczego dr n. zdr. Anny Cybulskiej

Badania nad nowotworami stanowią jedno z najważniejszych wyzwań dla współczesnej medycyny. Nowotwory mózgu należą do najtrudniejszych do leczenia i są jednymi z najbardziej agresywnych. Glejak wielopostaciowy (GBM) to najczęściej występujący złośliwy nowotwór mózgu u dorosłych, którego rokowanie wciąż pozostaje bardzo niepomyślne. W ostatnich latach kluczowym kierunkiem badań nad GBM stało się zrozumienie procesów komunikacji między komórkami nowotworowymi a komórkami związanymi z guzem, w których chemokiny odgrywają ważną rolę. Jedną z najbardziej interesujących chemokin w kontekście GBM jest CCL18, której wpływ na procesy nowotworowe został dość dobrze udokumentowany w różnych modelach raka. Jednak wciąż niewiele wiadomo o roli receptorów CCR8 i PITPNM3 w tych procesach, szczególnie w kontekście hipoksji i płci pacjentów.

Każde odkrycie, które może zwiększyć szanse na przedłużenie życia pacjenta i poprawę jego jakości, stanowi krok naprzód w walce z tą chorobą. W tym kontekście, badania nad procesami zachodzącymi w guzach glejowych, takie jak zrozumienie komunikacji między komórkami

nowotworowymi czy wpływu hipoksji na procesy nowotworowe, mają kluczowe znaczenie dla rozwoju skutecznych metod leczenia.

Wobec powyższego uważam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Szymona Grochansa podejmuje bardzo ważną i aktualną problematykę badawczą, a wyniki dotyczące udziału CCL18 i receptorów CCR8 i PITPNM3 w procesach nowotworowych w GBM oraz wyjaśnienie roli hipoksji i płci pacjentów w tych mechanizmach są bardzo wartościowe zarówno pod względem poznawczym, jak i aplikacyjnym i mogą stanowić ważny punkt wyjścia do dalszych analiz.

Rozprawa doktorska obejmuje 7 typowych dla pracy doktorskiej rozdziałów. Do wykazu publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej Autor dołączył obszerne wprowadzenie (104 strony), zawierające wstęp, cel pracy, materiał i metody, omówienie publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, wnioski, streszczenie i bardzo bogate piśmiennictwo (351 pozycji literaturowych). Zakres i dobór cytowanej literatury świadczy o gruntownym przestudiowaniu przez Autora opisywanej tematyki, a przestudiowanie tak obszernego zbioru zasługuje na uznanie. Całość poprzedzona jest wykazem ważniejszych stosowanych skrótów, a zakończona oświadczeniami współautorów.

Po zwięzłym, jednak zawierającym najważniejsze informacje dotyczące badanych zagadnień oraz uzasadnienie podjęcia badań wstępie, Autor przedstawia główny cel pracy oraz czteropunktowe cele szczegółowe, które zostały jasno sprecyzowane.

Rozdział „Materiał i metody”, przedstawiony został przez Autora na 6 stronach, jest wystarczający do interpretacji uzyskanych wyników i zawiera wszystkie informacje niezbędne do ewentualnego powtórzenia przedstawionych w pracy doświadczeń. Dobór technik badawczych jest odpowiedni, a eksperymenty zostały poprawnie zaplanowane i przeprowadzone.

Wnioski zostały sformułowane w siedmiu punktach. Są rzeczowe i odpowiadają celom badań. Z uwagi na to, że doktorant dołączył do 5 wniosków również 2 stwierdzenia, można byłoby rozważyć zatytułowanie tego rozdziału np.: Wnioski i stwierdzenia.

Praca została napisana bardzo starannie, zredagowana w sposób bardzo przejrzysty, co znacząco ułatwia jej odbiór. W obszernym tekście pracy występuje tylko kilka drobnych błędów edytorskich. Świadczy to dodatkowo o bardzo dokładnym przygotowaniu manuskryptu.

Rozprawę doktorską stanowi zbiór trzech powiązanych tematycznie artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych zgodnie z art. 13.2 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki, Dz. U. z dnia 27 września 2017 poz. 1789, o łącznym współczynniku oddziaływania IF 18, 991 i liczbie punktów ministerialnych 420.

Dwie z przedstawionych prac to prace przeglądowe, jedna jest pracą badawczą. W dwóch pracach Doktorant jest pierwszym autorem. Wkład autorski Doktoranta w powstanie publikacji nie budzi wątpliwości. Publikacje wchodzące w skład rozprawy:

1. Grochans S., Cybulska A. M., Simińska D., Korbecki J., Kojder K., Chlubek D., & Baranowska-Bosiacka I. (2022). Epidemiology of Glioblastoma Multiforme-Literature Review. *Cancers*, 14(10), 2412. <https://doi.org/10.3390/cancers14102412>
2. Korbecki J., Grochans S., Gutowska I., Barczak K., & Baranowska-Bosiacka I. (2020). CC Chemokines in a Tumor: A Review of Pro-Cancer and Anti-Cancer Properties of Receptors CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, and CCR10 Ligands. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20), 7619. <https://doi.org/10.3390/ijms21207619>
3. Grochans S., Korbecki J., Simińska D., Żwieręło W., Rzeszotek S., Kolasa A., Kojder K., Tarnowski M., Chlubek D., & Baranowska-Bosiacka I. (2022). CCL18 Expression Is Higher in a Glioblastoma Multiforme Tumor than in the Peritumoral Area and Causes the Migration of Tumor Cells Sensitized by Hypoxia. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15), 8536. <https://doi.org/10.3390/ijms23158536>

W pierwszej publikacji omówiono aktualne dane dotyczące patogenezy i epidemiologii glejaka wielopostaciowego (GBM). Doktorant ze współautorami pracy zwrócili uwagę m.in. na fakt, że dane dotyczące wpływu różnych czynników na rozwój GBM są wciąż niejednoznaczne. Chociaż istnieją podejrzenia, że używki, niektóre leki (np. NLPZ), używanie telefonów komórkowych i narażenie na metale ciężkie mogą zwiększać ryzyko wystąpienia GBM, to nadal brakuje jednoznacznych dowodów potwierdzających te hipotezy.

W tej pracy Doktorant analizuje kluczowe zmiany molekularne wywołujące GBM oraz czynniki ryzyka i ochronne wpływające na zachorowalność. Niestety, różnice w metodologii doniesień epidemiologicznych utrudniają porównanie danych, co podkreśla potrzebę stworzenia międzynarodowego rejestru nowotworów. W obliczu tych trudności, Doktorant zwraca uwagę na potrzebę prowadzenia badań o wysokiej powtarzalności oraz rozwijania

nowych metod leczenia i badań nad etiologią guzów GBM. Ze względu na złożoność choroby oraz trudności w jej diagnozowaniu, istotne wydaje się rozszerzenie badań w zakresie epidemiologii GBM, na przykład poprzez analizę szerszego spektrum czynników ryzyka lub zachorowalności specyficznej dla biomarkerów.

W kolejnej pracy przeglądowej Doktorant skupia się na omówieniu właściwości ludzkich ligandów chemokin o motywach CC, ich roli w fizjologii człowieka oraz w przypadku nowotworów. Praca stanowi kompleksowe spojrzenie na funkcjonowanie tych ligandów w kontekście proliferacji, oporności na apoptozę, lekooporności, migracji i inwazji komórek nowotworowych.

W ramach przeglądu szczegółowo omówione zostały również receptory chemokinowe oraz ich znaczenie w procesie przerzutów narządowych. Doktorant zwrócił uwagę na wpływ poszczególnych chemokin na rekrutację różnych komórek do niszy nowotworowej, co pozwala na pełniejsze zrozumienie procesów zachodzących w organizmie chorego.

W kolejnej części przeglądu skupiono się na wpływie chemokin na komórki śródbłonna naczyniowego i limfatycznego, które prowadzić może do angiogenezy i limfangiogenezy. Doktorant ze współautorami pracy dokładnie omówili tę tematykę, wskazując na kluczowe czynniki wpływające na procesy te, co pozwala na lepsze zrozumienie mechanizmów chorobowych.

Podsumowując, omawiany przegląd to cenne źródło wiedzy dla wszystkich zainteresowanych zagadnieniami związanymi z pro- i przeciwnowotworowymi właściwościami ligandów receptorów chemokin.

Głównym atutem publikacji 3. jest szeroka i dogłębna analiza molekularna. Badanie skupia się na roli chemokiny CCL18 i jej receptorów w rozwoju guza GBM. Wykonano badania na pacjentach oraz eksperymenty na komórkach U-87 MG.

Badanie przeprowadzone przez Doktoranta wykazało interesujące odkrycie dotyczące roli makrofagów wydzielających CCL18 w procesie migracji komórek GBM uwrażliwionych na hipoksję. Makrofagi gromadzą się w obszarach GBM dotkniętych hipoksją, co prowadzi do ich polaryzacji w kierunku makrofagów M2. Te komórki wykazują zwiększoną ekspresję CCL18 i uważane są za swoisty marker M2 makrofagów. Hipoksja powoduje wzrost ekspresji PITPNM3, receptora dla CCL18 w komórkach nowotworowych, co stymuluje migrację komórek nowotworowych. Mechanizm ten przyczynia się do rozsiewu guza GBM i pogarsza

rokowanie u pacjentów z GBM. W wyniku badań stwierdzono również, że istnieją różnice między płciami w ekspresji receptorów dla CCL18.

Podsumowując, badanie to przyniosło nowe informacje na temat roli CCL18 w migracji komórek GBM uwrażliwionych na hipoksję oraz różnic w ekspresji receptorów dla CCL18 między płciami. Wnioski z badania są ważne dla zrozumienia mechanizmów nowotworzenia i mogą pomóc w opracowaniu lepszych strategii leczenia.

Wniosek końcowy

Recenzując rozprawę doktorską oraz artykuły wchodzące w jej skład, mogę stwierdzić, że Doktorant, lekarz Szymon Grochans, przedstawił bardzo ciekawy i jednocześnie trudny temat. Jego ambitne cele postawione w pracy zostały osiągnięte z zastosowaniem nowoczesnych metod badawczych, a Autor wykorzystał swoją wiedzę, aby dokładnie przeanalizować dane. Należy również podkreślić, że publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej cieszą się olbrzymim zainteresowaniem środowiska naukowego, o czym świadczy liczba cytowań: 1. publikacji - 22, 2. publikacji - 101, 3. publikacji – na razie 1, jednak od momentu opublikowania nie minął nawet rok, więc należy spodziewać się zwiększenia liczby cytowań w kolejnych latach.

Podsumowując ocenę stwierdzam, że praca doktorska lek. Szymona Grochansa spełnia warunki określone w Ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zmianami) i wnioskuję do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie lek. Szymona Grochansa do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na wartość naukową wyników i opublikowanie ich w prestiżowych czasopismach, a także bardzo aktualny i aplikacyjny charakter badań znacznie poszerzających wiedzę z tego zakresu, wnoszę o wyróżnienie recenzowanej pracy.



/Lidia Skuza/

