

Dr hab.n.med. Mariola Dorecka  
Klinika Okulistyki i Katedry Okulistyki  
Wydziału Lekarskiego  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego  
w Katowicach

OCENA



rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Brodowskiej

**pt. "Drug repositioning in ocular cancers treatment".**

Najczęstszymi nowotworami gałki ocznej są: czerniak błony naczyniowej, siatkówczak oraz glejak złośliwy nerwu wzrokowego. Nowotwory złośliwe gałki ocznej są rzadko diagnozowanymi typami nowotworów. Jeśli już jednak dojdzie do ich rozpoznania, niosą za sobą nie tylko ryzyko utraty wzroku czy gałki ocznej, lecz także życia, tym bardziej, że mogą dawać przerzuty do innych narządów np. mózgu, wątroby.


Znaczny postęp w okulistyce i rozwój nowych technik pozwalają w wielu przypadkach zastosować metody zachowawczego leczenia tych nowotworów, niejednokrotnie zwłaszcza w przypadku czerniaka z pozostawieniem gałki ocznej i utrzymaniem użytecznej ostrości wzroku. Wybór metody leczenia zależy od wielu czynników tj.: wielkości i lokalizacji guza, jego aktywności, ostrości wzroku zajętego oka, stanu drugiego oka, a także od wieku i ogólnego stanu zdrowia pacjenta.

Leczenie zachowawcze w zależności od typu guza obejmuje obecnie: brachyterapię, hadronoterapię, przezświetlenie termoterapię, terapię fotodynamiczną, krioterapię, fotokoagulację laserową, radioterapię ogólną oraz chemioterapię.

Leczenie chirurgiczne to wycięcie guza lub usunięcie gałki ocznej - enuleacja.

Leczenie nowotworów stanowi nadal duże wyzwanie dla lekarzy wielu specjalności. Obecnie nadal poszukujemy skutecznych metod leczenia nowotworów, które poza gwarancją wyleczenia choroby będą obciążone jak najmniejszą ilością skutków ubocznych terapii.


**Repozycja leków** jako próba użycia znanych i sprawdzonych leków stosowanych z powodzeniem do leczenia określonych chorób w celu leczenia innych chorób, wydaje się dawać duże nadzieje w leczeniu chorób nowotworowych, w tym gałki ocznej. Dużym plusem repozycji jest to, iż lek przeszedł testy toksyczności i ryzyko niepowodzenia z powodu skutków ubocznych jest niewielkie.

Przedstawiona do oceny praca doktorska  mgr Katarzyny Brodowskiej dotyczy bardzo aktualnego i ważnego tematu - poszukiwania nowych leków mogących skutecznie leczyć czy wspomagać leczenie nowotworów gałki ocznej. Okuliści wielokrotnie stawiają pytania - jaki sposób leczenia nowotworu, jaki lek będą najbardziej skuteczne dla danego pacjenta, zapewnią mu nie tylko wyleczenie ale także uchronią chorego od poważnych skutków ubocznych a może nawet pozwolą na zachowanie gałki ocznej i widzenia.

Właśnie dlatego badania przeprowadzone przez Doktorantkę nad 3 wybranymi lekami:

- AICAR ( lek używany u pacjentów po zawale serca w celu poprawy wydolności);
- metformina (lek przeciwcukrzycowy) oraz
- werteporfina (VP) - (lek stosowany w terapii fotodynamicznej)

w celu uzyskania odpowiedzi - czy repozycja tych leków może być skutecznym i stosunkowo bezpiecznym sposobem leczenia nowotworów złośliwych oka są szczególnie cenne, gdyż mają znamiona poszukiwania nowych rozwiązań tak ważnych zagadnień.

Rozprawa doktorska  mgr Katarzyny Brodowskiej posiada ogólnie przyjęty układ dla tego typu dysertacji, liczy 166 stron, w tym zawarte jest streszczenie w języku polskim i angielskim.

Wstęp podzielony został na kilka podrozdziałów, które napisane są w sposób dający czytającemu pewność, że Doktorantka zapoznała się szczegółowo z dostępnym piśmiennictwem światowym i posiada dużą wiedzę dotyczącą tematu. Autorka bardzo czytelnie omówiła zagadnienie dotyczące repozycji leków, możliwości zastosowania tej metody w leczeniu nowotworów. Przedstawiona została charakterystyka wybranych do badania leków oraz ich właściwości przeciwnowotworowe. Na uwagę zasługuje fakt, że w literaturze jedynie ICAR wykazywał właściwości hamowania proliferacji komórek siatkówczaka *in vitro*, natomiast do tej pory nie prowadzono badań nad możliwością działania ICAR *in vivo* w hamowaniu wzrostu guzów gałki ocznej. Pozostałe 2 leki - metformina i werteporfina mają właściwości hamowania wzrostu niektórych nowotworów, jednak do tej

pory nie były badane pod kątem ich możliwego wpływu na hamowanie wzrostu nowotworów gałki ocznej.

We wstępie Doktorantka omówiła również obecne sposoby leczenia badanych nowotworów. Nie zabrakło omówienia bardzo nowoczesnych sposobów leczenia jak protonoterapia w leczeniu czerniaka czy zastosowania Melphalanu w leczeniu siatkówczaka. Autorka nie pominęła także ważnego zagadnienia - omówienia powikłań po leczeniu nowotworów, które często stanowią duże wyzwanie dla lekarzy okulistów i onkologów.

Celem pracy doktorskiej było:

- 1) Wykazanie czy AICAR, metformina, i werteporfina (bez aktywacji światłem) mogą hamować wzrost nowotworów oka *in vitro*
- 2) Wykazanie czy AICAR, metformina, i werteporfina (bez aktywacji światłem) mogą hamować wzrost nowotworów oka *in vivo*

W części materiały i metody Doktorantka w sposób bardzo dokładny i wyczerpujący opisała metodykę badań. Wybrane do badania leki - AICAR, metformina, i werteporfina (bez aktywacji światłem), były testowane *in vitro* oraz *in vivo*.

Badania *in vitro* prowadzone były na hodowlach ludzkich komórek siatkówczaka (Y79, WERI), czerniaka (MEL92,2; MEL270, MEL202), glejaka (LN229,SNB19) oraz na hodowli komórek nabłonka barwnikowego siatkówki (ARPE19) i komórkach śródbłonka naczyń żylnych siatkówki (RVEC).

Badania *in vivo* prowadzone były na modelach myszy z defektem immunologicznym (Balb/c Nude mice).

Na uwagę zasługuje bardzo dogłębna analiza zagadnienia, precyzyjne przygotowanie teoretyczne, opracowanie i przeprowadzenie badania. Godną podkreślenia jest wysoka jakość stosowanych przez Doktorantkę metod badawczych, wymagających dużej precyzji, doświadczenia i osobistego zaangażowania.

Projekt badawczy pozwolił Autorce na zbadanie uprzednio nieznanego potencjału wybranych leków do hamowania rozwoju trzech najbardziej złośliwych nowotworów oka. Został zbadany efekt tych leków na takie procesy związane z nowotworzeniem jak: proliferacja i żywotność komórek, cykl komórkowy, poziom ekspresji onkogenów i genów supresorowych, wpływ leków na angiogenezę i nacieki zapalne.

wykazuje synergizm w hamowaniu wzrostu komórek nowotworowych w połączeniu z innymi chemioterapeutykami takimi jak winkrystyna, karboplatyna, doksorubicyna, topotekan czy melfalan. Zatem wprowadzenie VP do obecnych protokołów chemioterapeutycznych mogłoby spowodować zmniejszenie dawki tych chemioterapeutyków i zredukować ich skutki uboczne. Formułowane przez Doktorantkę wnioski stanowią odpowiedź na postawione sobie cele projektu badawczego.

Uzyskane wyniki i wysunięte wnioski pozwalają Autorce wysunąć przypuszczenie, iż repozycja wymienionych leków może być skutecznym i stosunkowo bezpiecznym sposobem leczenia złośliwych nowotworów oka.

Pracę przeczytałam z prawdziwą przyjemnością i dużym uznaniem. Praca napisana jest w języku angielskim, zwraca uwagę bardzo wysoka jakość stylistyczna i gramatyczna tekstu. Jest opracowana właściwie pod względem merytorycznym i edytorskim, napisana bardzo starannie, co dowodzi dużej pracowitości Autorki. Pracę oceniam bardzo wysoko, jest dokładnie zaplanowanym i bardzo dobrym opracowaniem trudnego zagadnienia.

Stwierdzam, że przedłożona do oceny rozprawa doktorska Pani Katarzyny Brodowskiej, spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy 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 poz. zm)".

Mając na uwadze wysoką wartość merytoryczną rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Brodowskiej pt. **"Drug repositioning in ocular cancers treatment"** zwracam się do wysokiej Rady Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję o przyznanie wyróżnienia pracy doktorskiej mgr Katarzyny Brodowskiej.

Katowice 03.10.2017

Dr hab.n.med. Mariola Dorecka

Mariola Dorecka