

## RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Wiktora Dariusza Sroki

pt.: „Oznaczanie wybranych związków małowcząsteczkowych oraz białek w moczu chorych na raka stercza oraz z łagodnym przerostem stercza”

Przedstawiona do recenzji praca została wykonana w Katedrze i Zakładzie Chemii Leków Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy. Promotorem pracy jest dr hab. Michał P. Marszał profesor UMK.

Celem badań było określenie różnic w stężeniach wybranych związków małowcząsteczkowych oraz białek w moczu pacjentów z rakiem stercza oraz pacjentów z łagodnym przerostem stercza. Cel pracy został określony zwięźle i trafnie, jest również spójny z tytułem dysertacji.

Podjęty temat jest niezwykle ważny i aktualny. Rozwój nauk farmaceutycznych i ich multidyscyplinarność powodują, że w obrębie ich zainteresowań badawczych możemy znaleźć skrajne dziedziny nauki. Z jednej strony jest to klasyczna synteza organiczna, analiza substancji czy lek galenowy, natomiast z drugiej strony farmacja jest najszybciej postępującą dziedziną nauki w obrębie której mamy nanotechnologię czy tzw. biologię systemową. Do samej biologii systemowej oprócz np. proteomiki, transkryptomiki należy również metabolomika. Zajmuje się ona oceną i analizą niskocząsteczkowych związków (metabolitów) powstających w wyniku różnych przemian biochemicznych. W dobie szerokiego rozwoju chorób cywilizacyjnych do których zaliczamy również choroby nowotworowe nie bez znaczenia ma diagnostyka. W tym celu poszukuje się nowych technik, substancji diagnostycznych czy markerów, które mają za zadanie w sposób szybki, w miarę możliwości nieinwazyjny i jednoznaczny potwierdzić lub wykluczyć chorobę. Dlatego też wydaje się, że poszukiwanie metabolitów, które powstają w kolejnych etapach rozwoju choroby mogą posłużyć choćby jako screeningowe narzędzie diagnostyczne.

Recenzowana praca doktorska ma układ spójnego tematycznie zbioru trzech publikacji naukowych z załączonymi oświadczeniami współautorów co jest zgodne z art. 13 ustawy „Prawo o szkolnictwie wyższym, ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz o zmianie niektórych innych ustaw.” Artykuły opublikowano w recenzowanych czasopismach z Listy Filadelfijskiej o łącznym współczynniku IF wynoszącym 7,433. Doktorant w dwóch z nich jest pierwszym autorem.

Zbiór publikacji opatrzony jest częścią opisową liczącą 28 stron tekstu o układzie typowym dla klasycznych rozpraw doktorskich. Rozdziały napisane są jednak w sposób tak zwięzły, syntetyczny, że praca nabiera postać autoreferatu.

We wstępie przedstawiono podstawowe i aktualne dane dotyczące zachorowalności na nowotwór stercza. Sugerowałbym jedynie odnieść się do statystyk związanych z tzw. łagodnym przerostem stercza skoro w tej grupie pacjentów również badano mocz. Natomiast diagnostyka tego typu nowotworu opisana jest w kolejnym rozdziale. Stanowi to doskonale uzupełnienie przedstawionych do oceny publikacji w których z wiadomych powodów nie było możliwości poddać dokładnej analizie zagadnienia teoretyczne dotyczące przedmiotu badań.

W kolejnych rozdziałach Doktorant opisał: diagnostykę nowotworów, zastosowanie metabolomiki w diagnostyce i leczeniu raka oraz wybrane białka jako potencjalne biomarkery raka stercza co wzbogaciło dysertację i znacząco poszerzyło zagadnienia przekazane w publikacjach.

Następnie Doktorant precyzyjnie przedstawił etapy prowadzonych badań co wskazuje, że tok pracy był przemyślany i w rezultacie konsekwentnie realizowany. Na kolejnych stronach (str. 17-22) zamieszczono opis zastosowanych metod badawczych i przedstawiono uzyskane wyniki. Są to skrócone wersje opisów, które możemy znaleźć w publikacjach oraz w tzw. Supplementary materials w publikacji w European Journal of Cancer Prevention.

Doktorant oznaczył stężenia 26 metabolitów w moczu pacjentów po masażu stercza z wykorzystaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrem mas. Na podstawie uzyskanych wyników wykazano, że w badanej grupie pacjentów z chorobą nowotworową obserwuje się wyższe stężenie argininy, tyraminy oraz homoseryny natomiast po masażu stercza istotnie wyższe wyniki były dla argininy, homoseryny i proliny. Ponadto w wykorzystaniem techniki immunosupresyjnej oznaczono stężenia w moczu 3 białek EN2, AMACR i HEP jako potencjalnych biomarkerów w chorobie nowotworowej stercza, a wyniki poddano analizie statystycznej. Daje to nadzieję na wprowadzenie kolejnych biomarkerów do powszechnego stosowania w diagnostyce laboratoryjnej. Ponadto Doktorant wykazał, iż masaż stercza ma istotne znaczenie dla jakości matrycy do badań jakim był mocz pacjentów. Może być to pomocne w prowadzeniu badań przesiewowych do diagnostyki nowotworu stercza u mężczyzn lub przyczynić się to w innych badaniach tego rodzaju.

Jako recenzent chciałbym przedstawić kilka uwag dotyczących przygotowanej rozprawy i mogących pomóc Są to uwagi natury porządkowej, w żaden sposób nie wpływający na wysoką ocenę pracy:

- metabolimika obok genomiki, proteomiki i transkryptomiki jest jedną z najmłodszych dziedzin biologii systemowej. Użycie już w tytule pracy terminu „metabolomika” mogłoby propagować znaczenie badania małych molekuł metabolitów w systemach biologicznych;
- w rozdziale 6.1 str. 18 należy określić użyty w analizie standard wewnętrzny (czy były to np. wszystkie oznaczane aminokwasy?);
- w rozdziale 7.1 powinna być podana długość fali, przy której były wykonywane pomiary absorbancji podobnie jak to zostało umieszczone w odpowiedniej publikacji;



- w wykazie piśmiennictwa skróty tytułów czasopism powinny być przedstawione w sposób ujednolicony (kropki przy skrótach lub bez kropek oraz sprawdzenie czy wszędzie zastosowano skróty czasopism);

- pytanie na które nie znalazłem odpowiedzi w pracy: jaki wpływ może mieć nie tyle sam masaż gruczołu krokowego (co zostało wykazane w pracy), ale jego intensywność i technika na stężenia i rodzaj metabolitów?

Podsumowując, rozprawę doktorską oceniam bardzo wysoko. Temat podjęty przez doktoranta jest spójny i zasadny. Uzyskane wyniki mają wartość nie tylko poznawczą, ale i aplikacyjną.

Wykonane przez niego analizy wskazują na wybitne opanowanie przez niego warsztatu badawczego z zakresu analizy farmaceutycznej. Sposób interpretacji wyników i sformułowania wniosków świadczą o dużej dojrzałości badawczej. Doktorant podejmując się analizy metabolitów w moczu osób z nowotworem gruczołu krokowego lub jego przerostem wymagał wieloosobowej współpracy co wskazuje na umiejętność pracy Doktoranta w multidyscyplinarnych zespołach badawczych.

Rozprawa doktorska w pełni spełnia warunki określone w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14.03.2003 z późniejszymi zmianami (Dz. U. nr 65 poz. 595) jak również w rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 3.10.2014.

Tym samym wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy o dopuszczenie mgr Wiktora Dariusza Sroki do dalszych etapów przewodu doktorskiego i wnioskuję o wyróżnienie przygotowanej przez niego rozprawy doktorskiej.

KIEROWNIK  
Pracowni Radiofarmacji  
Zakładu Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji  
Katedry Chemii Farmaceutycznej  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
  
Dr hab. n. farm. prof. UM Paweł Szymański