

---

**Prof. dr hab. med. Dorota Dworakowska**

Katedra i Klinika Nadciśnienia tętniczego i Diabetologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny (GUMed)  
Ul. Dębinki 7c, 80-952 Gdańsk  
Email: [ddw@gumed.edu.pl](mailto:ddw@gumed.edu.pl)  
Tel: 0048 517 978 207

**Prof. Dorota Dworakowska MD (Hons.) PhD MRCP UK (Endocrinology & Diabetes)**

Consultant in endocrinology, diabetes, and general/internal medicine  
Cleveland Clinic London  
24 Portland Place  
W1B 1LU  
Email: [dworakd@ccf.org](mailto:dworakd@ccf.org)  
Tel: 00 44 759 910 0324

Londyn, 06.04.2022

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ  
pani mgr biologii Joanny Sumorek-Wiadro

pod tytułem:

**Potencjał terapeutyczny kumaryn w terapii skojarzonej  
z temozolomidem w eliminacji ludzkich komórek glejaka  
na drodze zaprogramowanej śmierci**

Ocena potencjału terapeutycznego kumaryn w terapii skojarzonej z temozolomidem w eliminacji ludzkich komórek glejaka na drodze zaprogramowanej śmierci ma istotne znaczenie zarówno z punktu widzenia klinicznego, jak i naukowego.

Podjęcie przez Doktorantkę tematyki badań jest innowacyjne oraz może pomóc w rozwoju nowych terapii celowanych.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska ma 152 strony i ma standardowy układ, składający się ze streszczenia (wersja w języku polskim i angielskim), wstępu, celów pracy, materiału i metod, wyników, dyskusji, wniosków oraz piśmiennictwa.

Do pracy załączono wykaz zastosowanych skrótów.

Rozprawa zawiera 56 czytelnych rycin, 3 przejrzyste tabele oraz 156 pozycji piśmiennictwa.

Doktorantka dołączyła również swój życiorys naukowy.

Praca napisana jest płynnie i przejrzysto, zaś poziom używanego języka, składni oraz zwrotów stylistycznych wskazuje na doświadczenie doktorantki w badanym zagadnieniu.

---

W swojej pracy doktorantka oceniła łączny efekt kumaryn z temozolomidem oraz z inhibitorami szlaków RAS/RAF/MEK/ERK (sorafenib) i PI3K/AKT/PKB-mTOR (LY294002).

Metody przedstawione są w sposób przejrzysty, pozwalający na powtórzenie eksperymentów przez innych badaczy. Wyniki rozprawy zostały przedstawione klarownie a dyskusja odnosi do każdego z wyników w świetle obecnego piśmiennictwa.

Na uwagę zwraca bardzo szerokie (156 pozycji) oraz starannie dobrane piśmiennictwo w języku angielskim, obejmujące również najnowsze pozycje z ostatnich lat z czasopism krajowych jak i międzynarodowych. Zarówno ilość, jak i różnorodność oraz dobór pozycji piśmiennictwa świadczy o bardzo szerokiej wiedzy doktorantki w zakresie omawianych zagadnień.

Na podstawie przeprowadzonych badań, doktorantka wysunęła następujące wnioski:

1. Wrażliwość komórek glejaków na indukcję zaprogramowanej śmierci zależy od linii komórkowej i zastosowanego związku.
2. Kumaryny proste i furanokumaryny skutecznie indukują zaprogramowaną śmierć w ludzkich komórkach glejaków, a dominującym typem śmierci jest apoptoza, przebiegająca szlakiem mitochondrialnym.
3. Aktywność pro-apoptyczna badanych kumaryn zależy od ich struktury chemicznej. Obecność ugrupowania izoprenyloвого zwiększa właściwości przeciwnowotworowe, podczas gdy zastąpienie podstawnika metoksylowego przez pierścień furanu obniża cytotoksyczność związku w stosunku do komórek glejaków.
4. Kompleksy białek Bcl-2 i beklina 1 odgrywają kluczową rolę w kierowaniu śmiertelnego sygnału na drogę apoptozy bądź autofagii w komórkach glejaków.
5. Zablokowanie przekaźnictwa sygnałów poprzez wewnątrzkomórkowe szlaki RAS/RAF/MEK/ERK i PI3K/AKT/PKB/mTOR znacząco uwrażliwia komórki gwiaździka anaplastycznego i glejaka wielopostaciowego na działanie ostolu i imperatoryny.
6. Ostol i imperatoryna, w aplikacji pojedynczej i skojarzonej z TMZ skutecznie hamują migrację komórek glejaków III<sup>o</sup> i IV<sup>o</sup>.
7. Ostol i imperatoryna obniżają potencjał proautofagalny temozolomidu, sorafenibu i LY294002 w ludzkich komórkach glejaka wielopostaciowego i gwiaździka anaplastycznego.

Biorąc pod uwagę dostępność oraz wysoki potencjał przeciwnowotworowy badanych pochodnych kumaryny, uzyskane wyniki mogą stanowić podstawę do opracowywania nowych strategii terapeutycznych, uwrażliwiających komórki glejaka na indukcję apoptozy.

Cześć wyników przedstawionych w rozprawie została opublikowana w prestiżowych międzynarodowych czasopismach:

---

Sumorek-Wiadro J, Zając A, Langner E, Skalicka-Woźniak K, Maciejczyk A, Rzeski W, Jakubowicz-Gil J, 2020, Antiglioma potential of coumarins combined with sorafenib, *Molecules* 25(21): 5192 (IF = 3,267, Pkt MNiSW= 100)

Sumorek-Wiadro J, Zając A, Bądziul D, Langner E, Skalicka-Woźniak K, Maciejczyk A, Wertel I, Rzeski W, Jakubowicz-Gil J, 2020, Coumarins modulate the anti-glioma properties of temozolomide. *European Journal of Pharmacology* 881: 173207; DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173207 (IF=3,17, Pkt MNiSW=100)

**W podsumowaniu, prezentowana rozprawa doktorska wnosi istotny i innowacyjny wkład do badań nad potencjałem terapeutycznym kumaryn w terapii skojarzonej z temozolomidem w eliminacji ludzkich komórek glejaka na drodze apoptozy, zaś uzyskane wyniki są oryginalne oraz mogą mieć w przyszłości zastosowanie kliniczne.**

**Doktorantka wykazała się niezwykłą pracowitością oraz doskonałą znajomością omawianej tematyki.**

**Rozprawa spełnia warunki ustawowe w tym oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wykazanie ogólnej wiedzy teoretycznej kandydatki oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.**

**W związku z powyższym, z ogromną przyjemnością, wnioskuję o dopuszczenie mgr biologii Joanny Sumorek-Wiadro do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz wnioskuję o wyróżnienie pracy doktorskiej.**

Prof. dr hab. n. med. Dorota Dworakowska



Członek Polskiej Akademii Nauk (sekcja nauk klinicznych)  
Członek Królewskiego Kolegium Lekarskiego (Wielka Brytania)  
(*Royal College of Physicians, UK*)