



UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

Department of Pharmaceutical Biochemistry
and Molecular Diagnostics
with Laboratory of Molecular Diagnostics
& Pharmacogenomics

Zakład Biochemii Farmaceutycznej
i Diagnostyki Molekularnej
z Pracownią Diagnostyki Molekularnej
i Farmakogenomiki

tel/fax: +48 42 677-91-26
e-mail: marek.mirowski@umed.lodz.pl

prof. dr hab. n. farm. Marek Mirowski

Łódź, 28 czerwca 2022 r.

Recenzja pracy doktorskiej mgr farm. Marty Izabeli Cykowiak pt.: „Modulacja ścieżki sygnałowej Nrf2-ARE przez fitozwiązki i ich kombinacje w komórkach raka trzustki”

Doktorantka mgr farm. Marta Izabela Cykowiak jest absolwentką kierunku Farmacja w 2017 r. obroniła pracę magisterską pt.: „Modulacja wybranych izoenzymów cytochromu P450 przez syntetyczne pochodne resweratrolu w modelu *in vitro*”, w Katedrze i Zakładzie Biochemii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu (KiZBF), którą przygotowała pod kierunkiem dr hab. Hanny Szaefer. W październiku 2018 rozpoczęła stacjonarne studia doktoranckie, a w marcu 2020 r. został otworzony przewód doktorski. W sierpniu 2020 r. mgr M. I. Cykowiak odbyła roczny staż naukowy w Department of Biochemistry and Molecular Genetics pod opieką naukową Hao Jiang, PhD w University of Virginia - program BioLab, realizowany we współpracy z Komisją Fulbrighta. Doktorantka zapoznała się z tematyką dotyczącą zjawiska powstawania kondensatów biomolekularnych i regulacji aktywności białka ASXL1 – modulatora epigenetycznego w nowotworach krwi. Kandydatka poznała szereg nowych metod badawczych – z zakresu biologii molekularnej i mikroskopii konfokalnej.

Realizowała przewidziane dla doktorantów pensum dydaktyczne: ćwiczenia laboratoryjne z biochemii na kierunkach: farmacja, analityka medyczna, analityka kryminalistyczna i sądowicza, inżynieria farmaceutyczna i kosmetologia; seminaria na kierunku farmacja oraz ćwiczenia z biologii molekularnej na kierunku farmacja. W b.r. akademickim była opiekunem realizowanej w zakładzie pracy magisterskiej.

Jest współautorką dziewięciu publikacji (MNIŚW: 695.00; IF: 27.851) oraz dziewięciu komunikatów naukowych.

Działalność naukowa została nagrodzona dwukrotnie Zespołową Nagrodą Naukową Rektora Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu - 2021; 2020. W 2019 r. uzyskała 3. Miejsce w PhD Session; 19th International Congress of Young Medical Scientists, Poznań, 30.05-01.06. 2019 i 1. miejsce w 2018 w English oral session, Młodzież w Świecie Nauki, IV Spotkanie Młodzieży Licealnej i Studentów, International Conference. Poznań, 28.04.2018.

Przedstawiona do oceny praca doktorska zatytułowana „Modulacja ścieżki sygnałowej Nrf2-ARE przez fitozwiązki i ich kombinacje w komórkach raka trzustki” stanowi cykl 5 publikacji (trzech oryginalnych i dwóch poglądowych) opublikowanych w latach 2018 -

2022 o łącznym współczynniku oddziaływania IF: 19.313 i punktacji MNiSW: 430.000. Publikacje poruszają tematykę modulacji ścieżki sygnalizacyjnej Nrf2-ARE w nowotworach trzustki. W pierwszej pracy (Farm. Współcz. 2019:12, 42-49) podsumowano dostępne w piśmiennictwie dane wskazujące na możliwość wykorzystania czynnika transkrypcyjnego Nrf2 jako potencjalnego punktu uchwytu dla związków o możliwym działaniu chemoprewencyjnym jak również terapeutycznym. W kolejnej pracy pogładowej z cyklu (oznaczonej nr 5, Antioxidants (Basel). 2021:11(1), 1-19) podsumowano mechanizmy, związane z modulacją ścieżki Nrf2 oraz jego znaczenie w rozwoju nowotworów trzustki. Dokonano także przeglądu dostępnych terapii nowotworów trzustki, nakierowanych na czynnik transkrypcyjny Nrf2.

W pracach doświadczalnych do analizy wybrano cztery związki naturalne o potwierdzonej aktywności chemoprewencyjnej. Były to ksantohumol, resweratrol, izotiocyjanian fenetylu i indolo-3-karbinol. W publikacji 2, (Nutr. Cancer. 2021, 1-16) porównano aktywności pojedynczych fitozwiązków i ich kombinacji na aktywację czynnika Nrf2 w hodowli komórkowej raka trzustki linia MIA-Pa-Ca-2. Określono ich cytotoksyczność i wpływ na poziom markerów autofagii oraz apoptozy.

W kolejnej pracy z cyklu (Toxicology in Vitro. 2020:65, art. 104799, publikacja 3) badania przeprowadzono na innej linii PANC-1 komórek raka trzustki. Jak podkreślono, związki pojedynczo były badane dość intensywnie podczas gdy ich kombinacje są poddane tego typu analizom po raz pierwszy. W pracy dokonano również porównania wpływu pojedynczych związków i ich kombinacji na ekspresję i aktywację czynników Nrf2 i NF- κ B.

Kolejna praca zamieszczona w cyklu (publikacja 4, Cells. 2021:10(12), 1-31) prezentuje szeroko zakrojone badania oparte o metodę cytometrii przepływowej w których oceniono wpływ badanych związków i ich kombinacji na parametry przeżywalności komórek raka trzustki linia PSN-1 w odniesieniu do komórek nie-nowotworowych MS1, interakcję między ścieżkami Nrf2 a NF- κ B oraz STAT3, aktywność białka CREB, jak również potwierdzono skuteczność kombinacji ksantohumolu i izotiocyjanianu fenetylu na zmniejszanie rozmiaru guza w modelu mysich ksenograftów indukowanych na modelu nagich myszy BALP c.

Należy podkreślić, że prace do cyklu zostały dobrze wybrane, stanowią spójną całość, a uzyskane wyniki pozwoliły na wyselekcjonowanie efektywnej kombinacji modulatorów ścieżki Nrf2-ARE (ksantohumol i izotiocyjanian fenetylu).

Zamieszczony cykl publikacji poprzedza wykaz stosowanych skrótów (str. 6-7), spis treści (str. 9), wykaz publikacji stanowiących podstawę dysertacji (str. 10), opis dorobku naukowego Doktorantki (str. 11-13), 13 stronicowy wstęp, założenia i cel pracy (str. 28-29), omówienie osiągnięć badawczych (str. 30-38), podsumowanie i wnioski końcowe (str. 39-40) oraz piśmiennictwo (39 pozycji), w większości z ostatnich kilku lat. Streszczenie w języku polskim (str. 44) i angielskim (45), kopie artykułów. Dysertację kończy rozdział „Oświadczenia” w którym wszyscy współautorzy prac określili swój udział w ich powstaniu, wyrazili zgodę na ich włączenie do dysertacji i oświadczyli, że prace te nie były wykorzystane w innym postępowaniu o nadanie stopnia doktora.

Wstęp dobrze wprowadza w realizowane w pracy zagadnienie. Doktorantka krótko przedstawia epidemiologię raka trzustki, czynniki ryzyka wystąpienia nowotworów trzustki (środowiskowe i dziedziczne), klasyfikację nowotworów złośliwych trzustki. Następnie charakteryzuje ścieżkę sygnalizacyjną NRF2-ARE, jej regulację w warunkach fizjologicznych

oraz aktywację na drodze ścieżki kanonicznej i niekanonicznej, aktywację z udziałem kinaz. Następnie opisuje rolę ścieżki Nrf2-ARE w nowotworach trzustki i możliwy dualizm w działaniu Nrf2 jako supresora w procesie inicjacji oraz aktywatora w fazie progresji i przerzutowania raka trzustki i zwraca uwagę na fakt towarzyszenia aktywacji Nrf2 oporności na chemioterapię.

Kolejny podrozdział poświęca związkom naturalnym które wykazują właściwości chemoprewencyjne oraz terapeutyczne w leczeniu nowotworów, wskazując na ich kombinacje jako nowe możliwości zwiększania efektu terapeutycznego. Charakteryzuje cztery, analizowane w dysertacji związki, reprezentujące różne klasy chemiczne, takie jak ksantohumol, resweratrol, izotiocyjanian fenetylu i indolo-3-karbinol.

Następnie przedstawia cel swoich badań w którym chciałaby uzyskać odpowiedzi na pytania czy fitozwiązki (ksantohumol, resweratrol, izotiocyjanian fenetylu i indolo-3-karbinol) i ich kombinacje mogą modulować ścieżkę sygnalizacyjną Nrf2-ARE w trzech różnych liniach komórek wywodzących się z raka trzustki (MIA-PaCa-2, Panc-1, PSN-1) i nienowotworowych komórkach trzustki (MS1). Czy badane związki i ich kombinacje mogą wpływać *in vitro* na cykl komórkowy, indukcję apoptozy, proliferację i fosforylację kinaz. Czy modulacja szlaku Nrf2-ARE może wpływać na inne szlaki sygnałowe i wreszcie stwierdzenie czy badane związki będą zmniejszały masę guza *in vivo* (model nagich myszy BALP c).

Wchodzące w skład ocenianej rozprawy doktorskiej mgr farm. M. Cykowiak prace zostały już ocenione przez niezależnych ekspertów danego czasopisma. Ich dobór jest trafny, a podjęta tematyka wpisuje się w aktualne kierunki badań w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Publikacja nr 1: Marta Cykowiak i Violetta Krajka-Kuźniak. Nrf2 jako terapeutyczny punkt uchwytu w profilaktyce i terapii chorób cywilizacyjnych. *Farm. Współcz.* 2019;12, 42-49. Punktacja MNiSW: 20.000.

Stanowi dobre wprowadzenie w problematykę badawczą realizowaną w pracy doktorskiej omawia mechanizmy regulacji aktywacji ścieżki sygnalizacyjnej Nrf2-ARE. Jak podkreślono czynnik Nrf2 wpływa na proces transkrypcji około 250 docelowych genów, co sprzyja jego wykorzystaniu jako potencjalnej tarczy dla działania różnych związków w tym tych, analizowanych w dysertacji. Omówiono strukturę czynnika transkrypcyjnego Nrf2, mechanizmy jego aktywacji oraz zjawiska oporności wielolekowej. Zebrano dane na temat wykorzystania Nrf2 jako celu terapeutycznego w chorobach związanych ze stresem oksydacyjnym (nowotwory, choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby neurodegeneracyjne, cukrzyca, przewlekłe schorzenia nerek oraz wątroby). Szczególnie interesujące jest zwrócenie uwagi na rolę ścieżki Nrf2-ARE w procesach nowotworzenia oraz możliwości jej modulacji w celach chemoprewencyjnych i terapeutycznych. Zwrócono uwagę na fakt nadekspresji Nrf2 w komórkach nowotworowych, wynikający z mutacji w genach *Keap1*, jak i *NFE2L* co z kolei prowadzi do oporności wielolekowej. Zwrócono także uwagę, że aktywacja szlaku Nrf2 zapewnia ochronę przed stresem oksydacyjnym jednak przedłużona aktywność tej ścieżki może powodować zmiany metaboliczne, które przyczyniają się do progresji choroby.

Publikacja nr 2: Marta Cykowiak, Violetta Krajka-Kuźniak, Wanda Baer-Dubowska. Combinations of phytochemicals more efficiently than single components activate Nrf2 and induce the expression of antioxidant enzymes in pancreatic cancer cells. *Nutr. Cancer.* 2021, 1-16. IF: 2.9; Punktacja MNiSW: 70.000.

W tej pracy doświadczalnej zbadano modulację ścieżki Nrf2-ARE przez fitozwiązki zastosowane pojedynczo (ksantohumol, izotiocyjanian fenetylu, resweratrol oraz indolo-3-karbinol) jak i ich kombinacje. Przeprowadzono analizę cytotoksyczności testem MTT na komórkach linii MIA-PaCa-2. Aktywację Nrf2 określono poprzez oznaczenie poziomu ekspresji białka inhibitorowego Keap1 (Western blot) jak również na poziomie mRNA (technika PCR w czasie rzeczywistym). Z kolei ELISA oparta o zestawy komercyjne posłużyła do zbadania translokacji białka Nrf2 z cytozolu do jądra komórkowego, poziomu fosforylacji Nrf2 w pozycji Ser40 oraz wiązania Nrf2 do DNA. Dodatkowo Doktorantka oznaczyła techniką Western blot poziom ufosforylowania kinaz (JNK oraz GSK-3 β), które mogą być zaangażowane w regulację aktywności ścieżki sygnalizacyjnej Nrf2-ARE. Dokonała też analizy na dwóch poziomach (mRNA i białko) ekspresji, zależnych od Nrf2, genów - SOD, GPx, CAT, GSTP po traktowaniu komórek badanymi związkami oraz ich kombinacjami. Za pomocą cytometru przepływowego Muse' Cell Analyzer i komercyjnego zestawu analizowała parametry cyklu komórkowego. Wynikiem przeprowadzonych analiz było wykazanie że kombinacje fitozwiązków są skuteczniejsze w działaniu niż każdy z nich z osobna. Najbardziej aktywna (inhibicja wiązania do DNA, ekspresja Keap1 i Nrf2, wzrost fosforylacji kinazy P-JNK, stymulacja ekspresji genów SOD, GSTP, CAT, GPx) okazała się kombinacja ksantohumolu i izotiocyjanianu fenetylu. Co więcej, pod wpływem tej kombinacji zaobserwowano wzrost procesu autofagii i apoptozy.

Kolejna praca doświadczalna zaprezentowana w cyklu **opatrzona nr 3: Violetta Krajka-Kuźniak, Marta Cykowiak**, Hanna Szaefer, Robert Kleszcz, Wanda Baer-Dubowska. Combination of xanthohumol and phenethyl isothiocyanate inhibits NF- κ B and activates Nrf2 in pancreatic cancer cells. Toxicology in Vitro. 2020:65, art. 104799. IF: 3.5; Punktacja MNiSW: 100.000 stanowi kontynuację badań w której nacisk położono na wykorzystanie kombinacji dwóch najlepiej działających fitozwiązków - ksantohumolu z izotiocyjanianem fenetylu. Badania zostały rozszerzone na szlak NF κ B, który odgrywa istotną rolę w rozwoju stanu zapalnego i kancerogenezy w komórkach raka trzustki (w tej pracy wykorzystano linię Panc-1). Oceniono aktywację szlaku Nrf2 i NF- κ B oraz prześledzono zależność pomiędzy tymi szlakami. Oceniono również wpływu fitozwiązków i ich kombinacji na cykl komórkowy i proliferację komórek. Badania potwierdziły, że kombinacja ksantohumolu i izotiocyjanianu fenetylu najsilniej wpływa na aktywację szlaku Nrf2 indukując również ekspresję genów kontrolowanych przez Nrf2 (NQO1, SOD oraz GSTP).

Istotnym elementem tej pracy była także ocena oddziaływania badanych związków na szlak NF- κ B. Wykazano przeciwstawne działanie fitozwiązków na czynniki transkrypcyjne – NF- κ B (działanie inhibitorowe) oraz Nrf2 (działanie aktywacyjne) w linii komórkowej Panc-1. Kombinacja ksantohumolu z izotiocyjanianem fenetylu, obniżała translokację NF- κ B do jądra komórkowego oraz ekspresję obu podjednostek p50 i p65, jak również powodowała zmniejszoną ekspresję białka COX-2. Ponieważ obie badane ścieżki sygnałowe są istotne w patogenezie raków trzustki poprzez indukcję stanów zapalnych i odpowiedzi na stres oksydacyjny Autorzy sugerują, że kombinacja ksantohumolu i izotiocyjanianu fenetylu może skutecznie hamować rozwój tego typu nowotworów.

Kolejna, 4. Praca w cyklu: Marta Cykowiak, Robert Kleszcz, Małgorzata Kucińska, Jarosław Paluszczak, Hanna Szaefer, Adam Plewiński, Hanna Piotrowska-Kempisty, Marek Murias, Violetta Krajka-Kuźniak. Attenuation of pancreatic cancer *in vitro* and *in vivo* via

modulation of Nrf2 and NF- κ B signaling pathways by natural compounds. *Cells* 2021:10(12), 1-31. IF: 6.6; Punktacja MNiSW: 140.000

Badania przeprowadzono na linii PSN-1 wywodzących się z gruczolakoraka trzustki, który stanowi około 90% nowotworów trzustki i odniesiono je do wyników uzyskiwanych na nienowotworowej linii MS1. Początkowy schemat był analogiczny do wcześniejszych prac, zaczęto od badania cytotoksyczności badanych związków i ich kombinacji. Zbadano ich wpływ na aktywację kanonicznej i niekanonicznej ścieżki Nrf2 oraz wpływ na szlak NF- κ B.

Stwierdzono zróżnicowany wpływ związków na aktywację czynnika transkrypcyjnego Nrf2 (komórki linii MS1 aktywność zwiększona – większe wiązanie do DNA oraz jądrowego białka; komórki linii PSN-1 - obniżona aktywacja Nrf2, zmniejszona ekspresja docelowych genów (np.: SOD). Fitozwiązki i ich kombinacje w linii PSN-1 i MS1 powodowały hamowanie aktywacji czynnika NF κ B. Wykazano również, że badane kombinacje fitozwiązków są bardziej cytotoksyczne w odniesieniu do linii nowotworowej PSN-1, niż do nienowotworowej linii MS1.

Doktorantka, poprzez oznaczenie poziomu GSK-3 β wykazała interakcję pomiędzy Nrf2 i NF κ B, ponadto dokonała analizy białek z innych ścieżek sygnalizacyjnych (CREB, kinaza Akt, JNK, STAT3, STAT5). Te dodatkowe oznaczenia wynikają z zastosowania techniki MAGPIX® System xMAP Instrument - Luminex Corporation, umożliwiającej analizę 50 różnych analitów w pojedynczej studzience 96-studzienkowej płytki w oparciu o technologię mikrosfer paramagnetycznych opłaszczonych przeciwciałami. Odnotowano obniżenie poziomu opisanych wyżej białek po traktowaniu komórek badanymi związkami i ich kombinacjami. Natomiast badania cytometryczne komórek PSN-1 poddanych działaniu ksantohumolu, izotiocyjanianu fenetylu oraz ich kombinacji wykazywały indukcję apoptozy, zahamowanie proliferacji i zaburzenie cyklu komórkowego. Kombinacja fitozwiązków ksantohumolu, izotiocyjanianu fenetylu w 3 badanych *in vitro* liniach komórkowych raka trzustki (MIA-PaCa-2, Panc-1 i PSN-1) okazała się najbardziej efektywna w modulacji ścieżki Nrf2 i powiązanych z nią parametrów, została wybrana do badań w modelu *in vivo*, polegających na prześledzeniu wpływu ksantohumolu i izotiocyjanianu fenetylu w monoterapii i w ich skojarzeniu na masę guza w modelu mysich ksenograftów (model nagich myszy BALP c). Wstępne badanie bioluminescencyjne z wykorzystaniem D-Luceferyny jako znacznika guzów wykazało, podobnie jak pomiar objętości guza *ex vivo* u zwierząt otrzymujących ksantohumol zmniejszenie guza o około 36%. Kombinacja ksantohumolu z izotiocyjanianu fenetylu osiągała nieznacznie większą wartość wynoszącą około 40%.

Cykl zaprezentowany w dysertacji zamyka **publikacja pogładowa z numerem 5: Marta Cykowiak, Violetta Krajka-Kuźniak. Role of Nrf2 in pancreatic cancer. Antioxidants (Basel). 2021:11(1), 1-19. IF: 6.312; Punktacja MNiSW:100.000**

Stanowi ona podsumowanie aktualnej wiedzy na temat ścieżki sygnalizacyjnej Nrf2-ARE w nowotworach trzustki i możliwości jej terapeutycznego wykorzystania. Autorzy podsumowali dostępne dane w piśmiennictwie na temat kanonicznego i niekanonicznego mechanizmu aktywacji Nrf2 oraz roli ścieżki Nrf2-ARE w patogenezie nowotworów trzustki. Zwrócono uwagę na możliwość funkcjonowania Nrf2 zarówno jako supresora, jak i induktora procesów nowotworowych w zależności od etapu procesu kancerogenezy. Ten dualizm Nrf2 w nowotworach trzustki stwarza problemy w projektowaniu terapii. Autorzy zamieszczają przegląd induktorów i inhibitorów Nrf2 w nowotworach trzustki z podziałem na naturalne i syntetyczne związki, opisując również te analizowane w pracy doktorskiej.

Omówienie zaprezentowanego cyklu prac kończy podsumowanie i wnioski końcowe, które podkreślają najważniejsze osiągnięcia zawarte w publikacjach. Ostatnia konkluzja zwraca uwagę na możliwość potencjalnego wykorzystania wyników wskazując na kombinacja ksantohumolu z izotiocyjanianem fenetylu w profilaktyce/chemoprewencji raków trzustki jak i w terapii wspomagającej konwencjonalne metody leczenia i potencjalnej możliwości w pokonywaniu leko- lub radiooporności.

Tematyka podjęta przez Doktorantkę wpisuje się w aktualne kierunki badawcze w dziedzinie nauk farmaceutycznych. Badania zostały przeprowadzone z dużym rozmachem, analizy dotyczyły szeregu czynników związanych ze ścieżkami sygnałowymi Nrf2-ARE oraz NF- κ B. Zostały przeprowadzone na czterech fitozwiązkach (ksantohumol, resweratrol, izotiocyjanian fenetylu i indolo-3-karbinol) i ich kombinacjach, w trzech różnych liniach komórek wywodzących się z raka trzustki (MIA-PaCa-2, Panc-1, PSN-1) i nienowotworowych komórkach trzustki (MS1). Wyselekcjonowane w badaniach *in vitro* związki i ich kombinacje poddano analizie w warunkach *in vivo* w celu stwierdzenia czy badane związki będą zmniejszały masę guza *in vivo* (model nagich myszy BALP c). Tak szerokie badania były możliwe dzięki uzyskanemu finansowaniu z NCN - projekt OPUS 2016/21/B/NZ5/01390 realizowany pod kierownictwem prof. dr hab. Violetty Krajki-Kuźniak, promotora rozprawy. Eksperymenty przeprowadzone zostały na poziomie mRNA i białka z wykorzystaniem nowoczesnych technik badawczych. Podkreślić należy umiejętność pracy Doktorantki w zespołach badawczych. Sukcesywnie uzyskiwane przez Doktorantkę wyniki pod kierunkiem Promotora, prof. Violetty Krajki-Kuźniak jak również profesor Wandy Baer-Dubowskiej, Naukowca Seniora (publikacja 2 w cyklu) aktywizowały zespół badawczy KiZBF, co znajduje odzwierciedlenie wśród współautorów kolejnych prac - praca 3 w cyklu. W najlepiej punktowanej pracy eksperymentalnej cyklu z numerem 4 zespół wykonawców jest jeszcze bardziej rozbudowany i współautorami są pracownicy Zakładu Toksykologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu oraz Wielkopolskiego Centrum Zaawansowanych Technologii. Tematyka chemoprewencji nowotworów, za pośrednictwem fitozwiązków jest realizowana w KiZBF od wielu lat i praca doktorska mgr farm. M. I. Cykowiak stanowi kontynuację tego kierunku badań czerpiąc z wieloletniego doświadczenia zespołu i wnosząc jednocześnie elementy nowości naukowej w zakresie przedstawionej tematyki badawczej.

Praca została przygotowana bardzo starannie i jedyna moja uwaga dotyczy stosowania we wstępie przez Doktorantkę terminu literatura uważam, że w opracowaniach naukowych powinniśmy odwoływać się do danych z piśmiennictwa.


Ciekaw też jestem czy Doktorantka będzie kontynuowała swoją pracę badawczą ponieważ uzyskane wyniki *in vitro* są bardzo obiecujące. Wstępne badania *in vivo* wydają się potwierdzać możliwość wykorzystania ksantohumolu i jego kombinacji z fenyizotiocyjanianem fenetylu w profilaktyce/chemoprewencji raków trzustki - około 40% redukcja objętości guza, nie wykazująca jednak znamienności statystycznej. Czy uzyskane dane są wiarygodne? Czy podobnej inhibicji można spodziewać się w innych nowotworach? Ponieważ badane związki występują w jadalnych owocach i warzywach istotne jest pytanie czy stężenia zastosowane w badaniach odpowiadają poziomom fizjologicznym osiąganym po ich spożyciu w diecie?

Wniosek końcowy

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca doktorska mgr farm. Marty Izabeli Cykowiak pt.: „Modulacja ścieżki sygnałowej Nrf2-ARE przez fitozwiązki i ich kombinacje w komórkach raka trzustki” spełnia wymagania ustawowe dotyczące rozpraw doktorskich, określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2020 r., poz. 85 z późn. zm.). W związku z powyższym, wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie mgr M.I. Cykowiak do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie ze względu na podjęcie nowoczesnej tematyki badawczej, szeroko zakrojonych badań (4 związki i ich kombinacje, trzy linie komórkowe raka trzustki, jedna linia kontrolna, badania *in vivo*, szeroki panel analizowanych czynników na poziomie białka i mRNA, zastosowanie nowoczesnych technik badawczych, opublikowanie wyników w czasopiśmie o łącznym IF wynoszącym 19.313 i punktacji MNiSW 430, wniesienie elementów nowości naukowej oraz potencjalną możliwość wykorzystanie wyników wnoszę o wyróżnienie pracy.

KIEROWNIK

Zakładu Biochemii Farmaceutycznej i Diagnostyki Molekularnej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi



Prof. dr hab. n. farm. Marek Mirowski