

Warszawa, 1. 03.2026

Prof. dr hab. Przemysław Juszczynski
Z-ca Dyrektora ds. Nauki
Kierownik Zakładu Hematologii Eksperymentalnej
Instytut Hematologii i Transfuzjologii
Ul. Indiry Gandhi 14
Warszawa 02-776

O C E N A

rozprawy doktorskiej lek. Konrada Wróbla

„ Zmodyfikowane dendrymery PAMAM jako skuteczne systemy transportu leków przeciwnowotworowych”

Nowotwory złośliwe stanowią jedno z najważniejszych wyzwań zdrowia publicznego w Europie, odpowiadając za znaczną część zachorowań i zgonów oraz generując istotne obciążenie systemów opieki zdrowotnej. Według danych European Cancer Information System (ECIS) oraz International Agency for Research on Cancer (IARC), w krajach Unii Europejskiej diagnozuje się obecnie około 2,7 miliona nowych przypadków nowotworów rocznie, przy około 1,3 miliona zgonów związanych z chorobami nowotworowymi.

Nowotwory złośliwe stanowią grupę chorób o zróżnicowanej etiologii, przebiegu oraz rokowaniu. Z uwagi na olbrzymia biologiczną (histologiczną i molekularną) heterogenność nowotworów, przebieg kliniczny choroby jest bardzo zróżnicowany. Od dekad fundamentem leczenia chorób nowotworowych pozostają metody chirurgiczne, chemo- i radioterapia, a od kilku lat obserwujemy wschodzącą erę immunoterapii. Dostępne formy leczenia często niosą

ze sobą szereg działań niepożądanych, które wywierają negatywny wpływ na zdrowie oraz jakość życia pacjenta. Obok poszukiwania nowych celów terapeutycznych, nowych leków, schematów leczenia i łączenia metod terapii, jedną z metod mających na celu poprawę wyników leczenia chorych na nowotwory są kontrolowane systemy transportu leków, w tym wykorzystujące nanocząstki.

W ten trend wpisują się badania lek. Konrada Wróbla. Celem publikacji wchodzących w przedłożony mi do oceny cykl było zastosowanie dendrymerów poliamidoaminowych (PAMAM) różnych generacji jako systemów transportu leków przeciwnowotworowych oraz kombinacji zawierających kilka leków o różnym mechanizmie działania.

Badania będące przedmiotem rozprawy opublikowano w pięciu pracach, umieszczonych w dobrych, recenzowanych czasopismach, co świadczy o dobrym poziomie naukowym pracy i oryginalności wyników. Pod względem konstrukcji rozprawa jest przejrzysta i zachowuje klasyczny układ prac opartych na publikacjach.

Obszerna część wstępna prezentuje szeroko informacje dotyczące mechanizmów nowotworzenia, sposobów leczenia nowotworów, mechanizmów oporności na leki oraz przegląd systemów transportu leków, ze szczególnym uwzględnieniem roli dendrymerów PAMAM. Z uwagi na obszerność zagadnienia, Autor nie ustrzegł się tu wielu często nadmiernych, wręcz popularnonaukowych uproszczeń, zwłaszcza w części dotyczącej patogenezy i terapii nowotworów. Ta część jest w mojej ocenie najłabszym elementem pracy - właśnie ze względu na wspomniane uproszczenia. Bez tak obszernego wstępu rozprawa by nie straciła na jakości.

Dalej autor przedstawia hipotezy i cele pracy, szczegółowe omówienie własnych wyników badań oraz związanych z nimi publikacji. Rozprawę uzupełniają streszczenia, wnioski starannie przygotowana bibliografia, obejmująca właściwie dobrane i wysokiej wartości źródła naukowe, w większości aktualne. Autor prawidłowo i precyzyjnie opisał własny wkład w załączone publikacje.

Hipoteza i cele rozprawy zostały przedstawione jasno i spójnie — autor dążył do zrozumienia, czy zmodyfikowane/funkcjonalizowane dendrymery PAMAM G2-G4 mogą stanowić skuteczne nośniki leków przeciwnowotworowych oraz kombinacji wielolekowych.

Dendrymery były modyfikowane poprzez zablokowanie powierzchniowych grup aminowych przez alkohole polihydroksylowe oraz biotynę. Leki do dendrymerów przyłączano kowalencyjnie poprzez wykorzystanie różnych ścieżek syntezy. Otrzymane koniugaty leków/kombinacji leków ze zmodyfikowanymi PAMAM były następnie badane na modelach komórkowych celem określenia ich aktywności biologicznej. W badaniach tych wykazano, że dendrymery zmodyfikowane przez przyłączenie polioli i/lub biotyny przyczyniają się do wzmocnienia aktywności przeciwnowotworowej przyłączonych do nich leków. Wykazano także, że kombinacje wielolekowe mogą wykazywać addycję aktywności przeciwnowotworowej. Dodatkowo odkryto, że stosowanie mieszaniny koniugatów jednofarmakowych zawierających różne leki może w określonym stosunku stechiometrycznym wykazywać istotną selektywność efektu względem komórek nowotworu. Wykazano również, że nowa strategia syntezy koniugatów z wykorzystaniem wiązania fosforoamidowego pozwala otrzymać związki wykazujące stałość składu w środowisku wodnym, z których uwalnianie leków zależy od niskiego pH.

W sekcji wnioski – Autor w sposób zwykle poprawny podsumowuje otrzymane wyniki, wskazując, iż wyniki otrzymane w cyklu publikacji mogą stanowić podstawę dla opracowania nowych terapeutyków wykazujących dużą aktywność przeciwnowotworową przy jednocześnie wyższej selektywności.

Do części eksperymentalnej przedstawiającej biologiczne skutki działania dendrymerów PAMAM z przyłączonymi lekami mam kilka pytań i uwag, które mogą stanowić przyczynek do dyskusji z doktorantem:

1. W publikacji D1 Autor wskazuje, że koniugaty dendrymerów PAMAM G3 miały większą tendencję do akumulacji w pęcherzykach, a G2 były rozproszone w cytoplazmie, oraz że różnią się one powinowactwem do błon i białek. Obserwacje te są interesujące, ale nie zostały głębiej rozwinięte, a rodzą kilka pytań:
 - a. Jaki jest mechanizm internalizacji badanych nanocząstek?

- b. Jak autor interpretuje różnice w dystrybucji wewnątrzkomórkowej PAMAM G2 i G3 i czy z badanych różnic mogą płynąć sugestie co do sposobu uwalniania przyłączonych leków?
2. W publikacji D3 Autor wskazuje, że koniugaty wykazywały wysoką toksyczność w stosunku do ludzkich fibroblastów i sugeruje, że może to mieć korzystne znaczenie w kontekście immunoterapii i eliminacji tej części mikrośrodowiska. To bardzo łatwo testowalna hipoteza – wiele linii komórkowych proliferuje szybciej i jest mniej wrażliwa na leki w obecności fibroblastów. Czy autor próbował hodowli mieszanej linii komórkowych nowotworów z fibroblastami (np. HS5)? Taki eksperyment wzmocniłby wyniki.
 3. Wniosek dotyczący zastosowania G4PFL w leczeniu pasożytów jest w mojej ocenie zbyt słabo udokumentowany i nieuprawniony. Toksyczność koniugatu w stosunku do *C. elegans* może równie dobrze wskazywać na systemową toksyczność związku.
 4. Nawiązując do punktu 3 – czy Autor dysponuje jakimiś danymi (własnymi lub literaturowymi), które ilustrowałyby metabolizm dendrymerów PAMAM, drogę ich wydalania, toksyczność narządową (wątroba, nerki)?
 5. Wyniki dotyczące koniugatów fulwestrantu i lapatynibu są trudne do zrozumienia i wskazują na małą selektywność koniugatów. Jak autor tłumaczy aktywność koniugatów z lapatynibem w komórkach HER2-? Wniosek, jakoby lapatynib nie działał przez hamowanie kinazy HER2 jest również nieuprawniony w kontekście szerszym niż uzyskane wyniki. Ten wątek wymaga gruntownego pogłębienia badań.
 6. Badania dotyczące potencjalnego immunomodulacyjnego działania koniugatów są zdecydowanie zbyt mało precyzyjne i nadmiernie upraszczające mechanistyczny aspekt. Ocena lokalizacji NFκB, bez oceny jego aktywności, fosforylacji podjednostek, efektów transkrypcyjnych jest metodyką zupełnie nieadekwatną do postawionego pytania. Do nadmiernie prostej metodyki mam także zastrzeżenia w innych obszarach, na przykład - monitoring autofagii tylko poprzez ocenę p62 i LC3 jest nadmiernym uproszczeniem.
 7. Kontynuując wątek metodyczny – w przedstawionych badaniach nie było kontroli działania niekoniugowanych dendrymerów. To ważna kontrola, którą pominięto.

Pominięto także szersze aspekty dotyczące wpływu koniugatów na signaling wewnątrzkomórkowy związany z modulowanymi szlakami.

8. Wniosek, iż koniugaty z wiązaniem fosforoamidowym umożliwiają minimalizowanie skutków ubocznych leczenia jest nieuprawniony – nie było takich badań w przedstawionych publikacjach – to jedynie hipoteza.

Reasumując, pomimo sformułowanych powyżej uwag, które powinny stanowić przyczynek do dyskusji z Doktorantem w trakcie obrony, uważam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa stanowi oryginalne opracowanie naukowe i spełnia wymagania określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tekst jednolity, Dz.U. z 2024 r., poz. 1571, z późn. zm.). Niniejszym rekomenduję Komisji Doktorskiej Collegium Medicum Uniwersytetu Rzeszowskiego dopuszczenie lek. Konrada Wróbla do kolejnych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Na zakończenie pragnę podkreślić, że jestem głęboko przekonany, iż przedstawiona praca zasługuje na wyróżnienie.

Przemysław Juszczynski

Elektronicznie podpisany
przez Przemysław
Juszczynski
Data: 2026.03.02 00:27:28
+01'00'