



Gdańsk, 3 stycznia 2024 r.

*prof. hab. dr inż. Agata Kot-Wasik
Katedra Chemii Analitycznej
Wydział Chemiczny
Politechnika Gdańska*

RECENZJA

**rozprawy doktorskiej mgr. farm. Szymona Macioszka
pt.: „Poszukiwanie zależności pomiędzy składem metabolomicznym tkanki
a farmakoterapią nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego
na przykładzie modelu mysiego”**

wykonanej w Zakładzie Biofarmacji i Farmakokinetyki KBiF GUMed

pod kierunkiem promotorów pani profesor dr Agnieszki Woźniak (Laboratory of Experimental Oncology, Department of Oncology, KU Leuven, Belgium) oraz pana profesora dr hab. Michała J. Markuszewskiego (Zakład Biofarmacji i Farmakokinetyki GUMed, Gdańsk)

Niniejsza recenzja wykonana została na podstawie pisma WFD-500-D-401/2019.

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska autorstwa pana mgr. farm. Szymona Macioszka obejmuje wszechstronnie przeprowadzone badania dotyczące opracowania optymalnej metody umożliwiającej analizę profilu metabolomicznego tkanki guza GIST i wykorzystania tej metody do oceny wpływu mutacji genetycznych oraz działania imatynibu na metabolizm tkanki nowotworowej.

Uzasadnienie podjętej tematyki.

We współczesnym kontekście medycznym i farmaceutycznym istnieje nieustająca potrzeba poszukiwania zaawansowanych narzędzi diagnostycznych i analitycznych, które mogą pomóc uzupełnić obecną wiedzę na temat wciąż nieznanych lub nie do końca rozpoznanych procesów chorobowych i metod leczenia.

Wspólną cechą organizmów żywych jest zdolność do jednoczesnego prowadzenia wielu różnych procesów biologicznych, które są jednym z najbardziej złożonych, interesujących, a przez to wymagających przedmiotów badań.

Jednym z kierunków sprostania wyzwaniom współczesnej medycyny i farmacji są badania z zakresu genomiki, transkryptomiki, proteomiki i metabolizmu.

Podczas gdy zmiany zachodzące na poziomie genomu, transkryptomu czy proteomu mogą warunkować predyspozycje do wystąpienia pewnych procesów biologicznych, to zmiany w metabolomie odzwierciedlają aktualny stan fizjologiczny systemu biologicznego na poziomie komórki, tkanki, narządu czy całego organizmu. Genomika i proteomika mogą pomóc udzielić informacji, co się zdarzy w organizmie, natomiast metabolomika przede wszystkim posłuży dostarczeniu informacji o tym, co faktycznie już się wydarzyło. Badania metabolomiczne uważane są zatem za integralne podejście, a z analitycznego punktu widzenia metabolomika stała się dziedziną nauki zajmującą się badaniem oraz analizowaniem metabolitów powstających w żywych komórkach. Analiza obejmuje identyfikację oraz analizę ilościową lub zmiany ilościowe niskocząsteczkowych produktów naturalnych – metabolitów pierwotnych i wtórnych, które tworzą metabolom w organizmach żywych. Do tej grupy związków zaliczamy m.in. aminokwasy, lipidy, peptydy, witaminy, kwasy organiczne, węglowodany i inne.

W nowoczesnych badaniach metabolomu najczęściej stosowane są podejścia badawcze, takie jak: celowana analiza metabolomiczna, czyli inaczej profilowanie metaboliczne (*ang. metabolic profiling*) oraz niecelowana analiza metabolomiczna, czyli tzw. metaboliczny odcisk palca (*ang. metabolic fingerprinting*).

Celowana analiza metabolomiczna dotyczy analizy ograniczonej liczby metabolitów, które biorą udział w zmienionych procesach biologicznych. Zastosowanie celowanej analizy metabolomicznej pozwala ocenić wpływ danej mutacji na przemiany metaboliczne. Ta strategia dotyczy badań nad konkretnymi metabolitami.

Autor rozprawy doktorskiej podjął się jednak trudniejszej analizy – niecelowanej. Niecelowana analiza metabolomiczna skupia się na oznaczaniu jakościowym zmian zachodzących w całym metabolomie. To podejście badawcze wymaga zastosowania czułych i komplementarnych technik analitycznych, aby możliwe było oznaczenie metabolitów o zróżnicowanych właściwościach fizykochemicznych, tj.: polarność, masa cząsteczkowa, lotność czy pKa. Następnie konieczne jest zastosowanie zaawansowanych metod statystycznych (bioinformatycznych), aby poprawnie wyselekcjonować metabolity o największym potencjale dyskryminacyjnym w obrębie badanych. Warto dodać, iż niecelowana analiza metabolomiczna jest powszechnie uważana za metodę pozwalającą na wstępną selekcję metabolitów o największym prawdopodobnym potencjale poznawczym i diagnostycznym z puli tysięcy metabolitów występujących w materiale biologicznym.

Pod względem analitycznym muszę podkreślić, iż cel postawiony został wysoko, doceniam zaplanowane logicznie eksperymenty, kolejność podejmowanych zadań świadcząca o metodycznym podejściu. Zastosowany warsztat aparaturowy także wzbudził moje uznanie. Wykorzystana aparatura badawcza jest nowoczesna, należy do topowych narzędzi analitycznych

Autor badań postawił sobie bardzo ambitny cel, zrealizował go i przedstawił w postaci rozprawy doktorskiej. Co więcej, uzyskane wyniki opublikował w trzech oryginalnych publikacjach naukowych.

Ocena formalnej strony pracy doktorskiej.

Z formalnego punktu widzenia oceniana rozprawa doktorska zaprezentowana jest w postaci manuskryptu obejmującego łącznie 104 strony maszynopisu, który podzielony został na szereg rozdziałów, wśród których można wymienić części typowe dla tego typu dzieł:

- spis treści,
- wykaz skrótów,
- streszczenie (w języku polskim i angielskim) – dwustronicowe, dobrze napisane kompendium oddające to, co zostało zawarte w pracy.;
- wprowadzenie – krótkie dwunastostronicowe omówienie tematyki związane pokazujące obecny stan wiedzy na temat nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego, identyfikacji biomarkerów, poszukiwania nowych celów terapeutycznych i odpowiedzi na leczenie oraz badań wpływu mutacji na metabolom;
- cel pracy – jednostronicowy, jasno i syntetycznie sformułowany cel postawiony do osiągnięcia wraz z uwzględnieniem celów szczegółowych;
- część doświadczalna – obszerny, zawarty na 50 stronach, materiał składający się wyczerpująco opisanych prac eksperymentalnych opublikowanych w trzech renomowanych czasopismach;
- podsumowanie i wnioski – zwięzły, treściwy materiał zamieszczone na 2 stronach;
- bibliografia – starannie dobrane pozycje literaturowe w liczbie łącznie 74.

Tekst rozprawy został napisany poprawnym językiem. Autor rozprawy doktorskiej znacząco utrudnił recenzentowi zadanie doszukania się niejasności i uchybień dbając o poprawność zarówno pod kątem merytorycznym, jak i językowym.

Forma graficzna jest estetyczna, zaprezentowane rysunki i tabele są czytelne, opatrzone poprawnymi podpisami, całość została przemyślana i przygotowana starannie. Sądzę, że jest to efekt wcześniejszego przygotowywania materiału do publikacji i przez to nabycia doświadczenia w prezentowaniu wyników – pozwolę sobie w tym miejscu użyć cytatu: „Praktyka czyni mistrza”. Ale jeśli od samego początku pan Szymon Macioszek posiadał taką umiejętność to *chapeau bas*.

Omówienie osiągnięć pana mgr. farm. Szymona Macioszki

Celem pracy doktorskiej zatytułowanej „Poszukiwanie zależności pomiędzy składem metabolomicznym tkanki a farmakoterapią nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego na przykładzie modelu mysiego” autorstwa mgr. farm. Szymona Macioszki było opracowanie narzędzia umożliwiającego ocenę wpływu mutacji genetycznych i działania imatynibu na metabolizm tkanki nowotworowej.

Cel został osiągnięty a wyniki opublikowane w trzech publikacjach o charakterze oryginalnym.

1. **Macioszek, S.; Dudzik, D.; Jacyna, J.; Wozniak, A.; Schöffski, P.; Markuszewski, M.J.** A Robust Method for Sample Preparation of Gastrointestinal Stromal Tumour for LC/MS Untargeted Metabolomics. **Metabolites** **2021**, *11*, 554.
<https://doi.org/10.3390/metabo11080554>
2. **Macioszek S, Dudzik D, Bartoszewski R, Stokowy T, Lambrechts D, Boeckx B, Wozniak A, Schöffski P, Markuszewski MJ.** Metabolomic and transcriptomic response to imatinib treatment of gastrointestinal stromal tumour in xenograft-bearing mice. **Translational Oncology** **2023** Apr;30:101632. doi: 10.1016/j.tranon.2023.101632. Epub 2023 Feb 10. PMID: 36774883; PMCID: PMC9945753.
3. **Macioszek S, Dudzik D, Biesemans M, Wozniak A, Schöffski P, Markuszewski MJ.** A multiplatform metabolomics approach for comprehensive analysis of GIST xenografts with various KIT mutations. **Analyst.** **2023** Aug 7;148(16):3883-3891. doi: 10.1039/d3an00599b. PMID: 37458061.

Ad 1.

W publikacji *Macioszek, S.; Dudzik, D.; Jacyna, J.; Wozniak, A.; Schöffski, P.; Markuszewski, M.J. Metabolites* **2021**, *11*, 554 przedstawiono wyniki badań eksperymentalnych dotyczących metod ekstrakcji analitów z próbek. Przygotowanie próbki to kluczowy etap w nieukierunkowanej metabolomice, mający duży wpływ na pokrycie metabolomu i jakość wyników. Porównano cztery metody ekstrakcji ciecz-ciecz pod kątem izolacji związków endogennych z nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego. Należy podkreślić, że guzy podścieliskowe przewodu pokarmowego zostały dokładnie zbadane na poziomie genomu; jednak niewiele jest wiadomo na temat procesów metabolicznych zachodzących w mięsaku.

Zaproponowane procedury obejmują dwuetapową lub stopniową ekstrakcję eterem metylo-tert-butylowym (MTBE) lub dichlorometanem. Ekstrakty analizowano z zastosowaniem techniki chromatografii cieczowej w układzie faz odwróconych LC-MS z oddziaływaniami hydrofilowymi, aby umożliwić analizę analitów polarnych i niepolarnych. Ponieważ ekstrakcja znacząco wpływa na wychwycony metabolom, ocenione zostały różne podejścia eksperymentalne w celu uzyskania najlepszego odwzorowania stanu biologicznego w nowotworach mięsaka pod kątem ich przydatności do analizy GIST. Aby rozszerzyć zakres metabolitów, rozdzielenie chromatograficzne przeprowadzono w dwóch różnych warunkach chromatograficznych: (i) oddziaływania hydrofilowego (HILIC) i (ii) chromatografii cieczowej z odwróconą fazą (RP). Detekcję prowadzono z użyciem spektrometrii mas z jonizacją ESI w trybie dodatnim i ujemnym. Metody ekstrakcji porównano pod kątem wydajności rozumianej jako całkowita liczba wykrytych metabolitów

i powtarzalności. Stwierdzono, że najbardziej powtarzalna jest metoda ekstrakcji dwufazowej za pomocą MTBE, metanolu i wody (1,3:1:1,2, v/v). Chociaż większość badanych czynników nie miała wpływu na liczbę wyizolowanych metabolitów, największą wartość współczynnika zaobserwowano dla MTBE dodanego podczas ekstrakcji. W artykule przedstawiono zastosowanie wybranego protokołu do analizy próbek guzów podścieliskowych przewodu pokarmowego. W artykule tym zacytowano 44 publikacje. Wstępnie zidentyfikowano metabolity należące do kwasów tłuszczowych, glicerolipidów, glicerofosfolipidów, sfingolipidów i steroli. Technika HILIC-LC-MS umożliwiła oznaczenie aminokwasów i węglowodanów. Badania wykonane zostały we współpracy Katedry Biofarmaceutyki i Farmakodynamiki Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z Kliniką Ogólnej Onkologii Medycznej Instytutu Onkologii w Leuven oraz Laboratorium Onkologii Doświadczalnej, Kliniki Onkologii w Leuven. Udział pana mgr. farm. Szymona Macioszka był znaczący i obejmował zaproponowanie koncepcji i metodologii, prowadzenie badań oraz przygotowanie manuskryptu, co zostało poświadczane podpisami pozostałych współautorów publikacji w załączonym oświadczeniu. Dodam, iż pan Sz. Macioszek jest pierwszym autorem publikacji. Czasopismo *Metabolites* to międzynarodowe, recenzowane czasopismo o otwartym dostępie poświęcone metabolizmowi i metabolomice, publikowane co miesiąc w Internecie przez MDPI, posiadające współczynnik oddziaływania IF_{2021} czyli roku opublikowania artykułu = 5,58, zaś zgodnie z listą ministerialną czasopism przypisanych jest jemu 100 punktów.

Ad 2.

Drugi w kolejności artykuł Macioszek S, Dudzik D, Bartoszewski R, Stokowy T, Lambrechts D, Boeckx B, Wozniak A, Schöffski P, Markuszewski MJ. *Translational Oncology* 2023, 30, 101632 został opublikowany w czasopiśmie *Translational Oncology*. To czasopismo publikuje wyniki nowatorskich badań, które łączą badania laboratoryjne i kliniczne, w tym ocenę ryzyka, charakterystykę komórkową i molekularną, zapobieganie, wykrywanie, diagnozowanie i leczenie nowotworów u ludzi, a ogólnym celem jest poprawa opieki klinicznej nad pacjentami onkologicznymi. Ten artykuł dotyczy odpowiedzi metabolicznej i transkryptomicznej na leczenie imatynibem guza podścieliskowego przewodu pokarmowego u myszy. Chociaż imatynib jest lekiem o ugruntowanej pozycji, stosowanym w leczeniu zdecydowanej większości schorzeń przewodu pokarmowego nowotwory podścieliskowe (GIST), GIST nabywają wtórną oporność podczas leczenia. Podejścia multiomiczne zapewniają perspektywę umożliwiającą rozwój spersonalizowanych terapii poprzez lepsze zrozumienie biologii funkcjonalnej leżącej u podstaw choroby i molekularny wybór najlepiej ukierunkowanych terapii. W pracy przedstawiono zastosowanie integracyjnej analizy metabolomicznej i transkryptomicznej w celu wyjaśnienia procesów biochemicznych, na które wpływa leczenie nowotworu imatynibem.

Do badań wykorzystano myszy model GIST UZLX-GIST2, mutacja w eksonie 9 p.A502_Y503dup (10 myszy leczonych imatynibem i 10 myszy nietraktowanych jako grup kontrolnych). Metabolity w ekstraktach nowotworowych analizowano za pomocą chromatografii gazowej

w połączeniu ze spektrometrią mas (GC-MS). Przeprowadzono również sekwencjonowanie RNA (w podzbiorze sześciu próbek). Analiza metabolomiczna ujawniła 21 różnicujących metabolitów (różnicujących w sposób istotny statystycznie), natomiast sekwencjonowanie RNA wykazało, że 531 genów ulegało zróżnicowanej ekspresji, w tym 167 genów o podwyższonej ekspresji i 364 geny o obniżonej ekspresji. Imatynib istotnie zmienił profil metabolitów związanych głównie z metabolizmem puryn i pirymidyn, metabolizmem butanianów, a także metabolizmem alaniny, asparagianu i glutaminianu. Powiązane zmiany w profilach transkryptomicznych obejmowały geny zaangażowane w aktywność kinazy i odpowiedź immunologiczną, a także wspomógł jej wpływ na szlak biosyntezy puryn.

Przeprowadzone wieloomiczne badania potwierdziły znane wcześniej szlaki zaangażowane w przeciwnowotworowe działanie imatynibu. Biorąc pod uwagę znaczenie biosyntezy puryn – są bazą do syntezy wielu związków pochodnych, takich jak zasady azotowe (adenina i guanina), które budują nukleotydy wchodzące w skład DNA i RNA – oraz fakt, iż w komórkach nowotworowych które wiadomo że charakteryzują się intensywnym wzrostem za tym samym zapotrzebowaniem na związki purynowe, zmniejszenie stężenia puryn w trakcie leczenia imatynibem może prowadzić do zahamowania rozwoju nowotworu. Tym samym zidentyfikowano potencjalnie nowy mechanizm działania przeciwnowotworowego imatynibu. Na podstawie wyników postawiono hipotezę o modulacjach metabolicznych mających na celu redukcję puryn i zapewnienie wyższej skuteczności imatynibu. Czasopismo *Translational Oncology* posiada współczynnik oddziaływania $IF_{2023} = 5.0$, zaś zgodnie z listą ministerialną czasopism przypisanych jest jemu 100 punktów. Udział pana mgr. farm. Szymona Macioszki był znaczący i obejmował zaproponowanie koncepcji i badań, prowadzenie samych badań oraz analiz, a także przygotowanie manuskryptu, co zostało poświadczane podpisami pozostałych współautorów publikacji w załączonym oświadczeniu. W pracy zacytowanych zostało 78 pozycji literaturowych. Dodam, iż pan Sz. Macioszek jest pierwszym autorem publikacji. Badania prowadzone były we współpracy Katedry Biofarmaceutyki i Farmakodynamiki, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z naukowcami z Katedry Biofizyki, Wydział Biotechnologii, Uniwersytet Wrocławski oraz z działu IT na Uniwersytecie w Bergen, Norwegia, a także Laboratorium Genetyki Translacyjnej, KU Leuven i Laboratorium Onkologii Doświadczalnej w Klinice Onkologii, KU Leuven, Belgia i Klinika Ogólnej Onkologii Medycznej przy Szpitalu Uniwersyteckim w Leuven, Leuven Cancer Institute, Belgia.

Ad 3.

Trzecia publikacja Macioszek S, Dudzik D, Biesemans M, Wozniak A, Schöffski P, Markuszewski MJ. *Analyst*, 2023, 148, 3883 dotyczy wieloplatformowego podejścia metabolomicznego do kompleksowej analizy GIST z różnymi mutacjami KIT. Celem nieukierunkowanej analizy metabolomicznej jest zmierzenie jak największej liczby metabolitów w próbce. Niemniej jednak z analitycznego punktu widzenia żadna pojedyncza technika nie umożliwia pomiaru tak szerokiego spektrum analitów. Dlatego do nieukierunkowanego profilowania nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego wybrana została metoda oparta

na technice GC-MS i LC-MS z dwoma rodzajami faz stacjonarnych. Procedurę zastosowano do analizy próbek GIST ($n = 71$) reprezentujących cztery różne modele mutacji, z których połowę leczono imatynibem. Celem było sprawdzenie możliwości metody i zalet stosowania każdej z ww technik. Za pomocą RP-LC-MS oznaczano większość metabolitów ze względu na znaczną frakcję składników lipidowych tkanki nowotworowej. Wyjątkowe i wartę odnotowania jest to, że zastosowane techniki pozwoliły na rozróżnienie różnych modeli mutacji. Jednakże do wykrywania zmian w metabolomie GIST wywołanych imatynibem bardziej odpowiednie okazały się metody RP-LC-MS i GC-MS niż HILIC-LC-MS, co skutkowało większą liczbą istotnie zmienionych metabolitów w czterech leczonych modelach. Niewątpliwie zastosowanie ww technik czyni opracowaną metodykę kompleksową, a na podstawie wielowymiarowych analiz statystycznych można wywnioskować, że mutacja w istotnym stopniu kształtuje metabolom GIST. Analizy RP-LC-MS i GC-MS są wystarczające do uwzględnienia globalnego metabolomu GIST. W pracy zacytowanych zostało 55 pozycji literaturowych. Dodam, iż czasopismo *Analyst* publikuje wyniki badań analitycznych i bioanalitycznych, które przedstawiają najważniejsze fundamentalne odkrycia i wynalazki oraz zastosowania tych odkryć, nieskrępowane tradycyjnymi barierami dyscyplinarnymi. Pan Sz. Macioszek jest pierwszym autorem publikacji, a jego rola polegała na opracowaniu koncepcji badań, przeprowadzeniu samych badań, w tym analiz oraz przygotowanie manuskryptu, co zostało poświadczane podpisami pozostałych współautorów publikacji w załączonym oświadczeniu. Współczynnik oddziaływania czasopisma $IF_{2022} = 4$, zaś zgodnie z listą ministerialną czasopism przypisanych jest jemu 140 punktów. W tym przypadku także mamy do czynienia ze współpracą z naukowcami z Laboratorium Onkologii Doświadczalnej przy Klinice Onkologii, KU Leuven, Belgia i Klinice Ogólnej Onkologii Medycznej, Szpitale Uniwersyteckie w Leuven, Belgia.

Wszystkie przeprowadzone badania zaprezentowane w przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej były finansowane ze środków przyznanych w ramach projektów: badawczego PRELUDIUM 2018/29/N/NZ7/02908, dla Młodych Naukowców GUMed 01-0473/08/529 oraz projekt POWR.03.02.00-00-1026/17-00 współfinansowany przez Unię Europejską za pośrednictwem Europejskiego Funduszu Społecznego w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój 2014–2020, co jest godne pochwały.

Pytania i uwagi.

W trakcie lektury nasunęły się mi następujące uwagi i pytania:

- W trakcie opracowania metody analitycznej, zwłaszcza na etapie przygotowania próbki korzystać należy z próbek odwzorowujących matrycę. Jakie możliwości ma analityk? czy istnieją materiały referencyjne, certyfikowane, syntetyczne próbki biologiczne?

- Identyfikacja związków – czy na etapie identyfikacji metabolitów przy zastosowaniu techniki LC-QTOF-MS stosowano fragmentację i zgodność jonów fragmentacyjnych, czy też identyfikacja opierała się na zgodności jonów macierzystych?
- Kwestia objętości nastrzyku – czy stosowana objętość wprowadzanej próbki w układzie LC-MS była optymalizowana? objętości wprowadzane do układu chromatograficznego z pewnością mają duży wpływ także na sprawność kolumny chromatograficznej, a tym samym rozdzielenie. Chętnie poznam opinię pana Macioszki w tym zakresie, zwłaszcza, że w przypadku techniki RPLC i HILIC stosowana była kolumna chromatograficzna o podobnych wymiarach (2.1mmx150mm, 2.7µm; 2.1mmx100mm, 2.7µm) ale zastosowane objętości nastrzyku były różne (5µL i 2 µL).
- Niestabilność w intensywności sygnału MS to znany problem podczas stosowania techniki LC-MS. Czy obserwowano niestabilność w odpowiedziach detektora MS w dłuższym przedziale czasowym i – a jeśli tak – jak je eliminowano?
- Badając odpowiedź metaboliczną i transkryptomyczną na leczenie imatynibem guza podścieliskowego przewodu pokarmowego u myszy stosowano technikę GC-MS analizy poddając derywatywacji BSTFA-TMCS. Dlaczego nie zastosowano techniki LC-QTOF-MS? Można było uniknąć etapu derywatywacji.

Chętnie podejmę dyskusję w ww zakresie.

Podsumowanie.

Opisy problemu badawczego, jak i sposobu jego realizacji oraz uzyskane wyniki są zaprezentowane poprawnie i poruszają najistotniejsze aspekty zarówno od strony analitycznej oraz biofarmaceutycznej, co świadczy o szerokiej i interdyscyplinarnej wiedzy Doktoranta i dobrej znajomości tematu.

Rezultaty przedstawione w rozprawie doktorskiej pana mgr. farm. Szymona Macioszki są dowodem Jego dojrzałości naukowej oraz potwierdzeniem słuszności podjętych badań.

W ramach prowadzonych badań zwieńczonych przedstawioną mi do recenzji rozprawą doktorską opracowano metodę przygotowania próbek tkanki GIST do niecelowanej analizy metabolomicznej z wykorzystaniem techniki LC-ESI-QTOF-MS; zweryfikowano elastyczność opracowanej metody przygotowania próbek do analizy zapewniając tym samym uzyskiwanie powtarzalnych wyników pomiarów metabolitów; udowodniono korzyści płynące z integracji nauk omicznych tj. metabolomiki i transkryptomiki w celu określenia odpowiedzi guza na działanie imatynibu; zastosowano komplementarne techniki analityczne do kompleksowej analizy guzów GIST celem określenia zależności pomiędzy składem metabolitów a typem mutacji i zastosowaną metodą leczenia.

Podkreślić chciałabym wysoce aplikacyjny charakter uzyskanych wyników.

Z pełnym przekonaniem stwierdzam, iż rozprawa doktorska autorstwa mgr. farm. Szymona Macioszki zatytułowana „Poszukiwanie zależności pomiędzy składem metabolomicznym tkanki a farmakoterapią nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego na przykładzie modelu mysiego” wykonanej w Zakładzie Biofarmacji i Farmakokinetyki KBiF GUMed pod kierunkiem promotorów pani profesor dr Agnieszki Woźniak (Laboratory of Experimental Oncology, Department of Oncology, KU Leuven, Belgium) oraz pana profesora dr hab. Michała J. Markuszewskiego (Zakład Biofarmacji i Farmakokinetyki GUMed, Gdańsk) spełnia ustawowe wymagania stawiane kandydatom do stopnia doktora, określone ustawą o stopniach i tytułach naukowych – uwzględnione w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki w związku z art. 179 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r., poz. 1669 z późniejszymi zmianami). Na tej podstawie w pełni przekonana o słuszności wnioskuję do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne na Wydziale Farmaceutycznym Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie mgr. farm. Szymona Macioszka do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. inż. Agata Kot-Wasik

Gdańsk, 3 stycznia 2024 r.

prof. hab. dr inż. Agata Kot-Wasik
Katedra Chemii Analitycznej
Wydział Chemiczny
Politechnika Gdańska

rozprawa doktorska mgr. farm. Szymona Macioszka
pt.: „Poszukiwanie zależności pomiędzy składem metabolomicznym tkanki a farmakoterapią nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego na przykładzie modelu mysiego”

wykonana w Zakładzie Biofarmacji i Farmakokinetiki KBiF GUMed

pod kierunkiem promotorów pani profesor dr Agnieszki Woźniak (Laboratory of Experimental Oncology, Department of Oncology, KU Leuven, Belgium) oraz pana profesora dr hab. Michała J. Markuszewskiego (Zakład Biofarmacji i Farmakokinetyki GUMed, Gdańsk).

recenzja wykonana została na podstawie pisma WFD-500-D-401/2019.

WNIOSEK O WYRÓŻNIENIE PRACY DOKTORSKIEJ

Niniejszym zwracam się z wnioskiem do Rady Nauk Farmaceutycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o wyróżnienie przedmiotowej rozprawy doktorskiej.

Uzasadnienie:

Ogólną wartość merytoryczną pracy oceniam bardzo wysoko. Praca doktorska ma znaczące walory nowości i oryginalności naukowej. W ramach prowadzonych badań uzyskano wyniki, które w krótkim czasie zostały opublikowane w bardzo dobrych czasopismach naukowych. Opracowano metodę przygotowania próbek tkanki GIST do niecelowanej analizy metabolomicznej z wykorzystaniem techniki LC-ESI-QTOF-MS. Pod względem analitycznym takie osiągnięcie jest znaczące. Ponadto udowodniono korzyści płynące z integracji nauk omicznych tj. metabolomiki i transkryptomiki w celu określenia odpowiedzi guza na działanie imatynibu, co świadczy o szerokiej wiedzy pana Szymona Macioszka o charakterze interdyscyplinarnym. Z kolei zastosowanie komplementarnych technik analitycznych do kompleksowej analizy guzów GIST celem określenia zależności pomiędzy składem metabolitów a typem mutacji i zastosowaną metodą leczenia podkreślają wysoce aplikacyjny charakter uzyskanych wyników. Dodam iż pan Szymon Macioszek jest pierwszym autorem publikacji naukowych o charakterze oryginalnym stanowiących podstawę Jego rozprawy doktorskiej. Dane scientometryczne pana Szymona są wysokie jak na ten etap rozwoju naukowego (indeks H = 5, cytowalność 98 wg bazy Scopus). Tym samym zwracam się z wnioskiem do Rady Nauk Farmaceutycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o wyróżnienie przedmiotowej rozprawy doktorskiej.



Prof. dr hab. inż. Agata Kot-Wasik