



ul. Rokietnicka 5D
60-806 Poznań
www.katbiolkom.ump.edu.pl

tel.: 61 854 71 70
fax: 61 854 71 69
e-mail: katbiolkom@ump.edu.pl

Poznań, 13 sierpnia 2025 r.

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. **Mirosław Andrusiewicz**
Kierownik Pracowni Epigenetyki
Katedra i Zakład Biologii Komórki
Uniwersytet Medyczny im Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Rokietnicka 5D
60-806 Poznań
tel./fax: 61 854 71 66/69
e-mail andrus@ump.edu.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Marioli Gimły

**w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora
w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki biologiczne**

pt.: „Mechanizmy działania pochodnej kwasu usninowego wobec komórek nowotworu
trzustki”

“Mechanisms of action of usnic acid derivative against pancreatic cancer cells”

Recenzję opracowano na podstawie powołania przez Radę Nauk biologicznych Uniwersytetu Gdańskiego (informacja określona pismem z 28 lipca 2025 roku wystosowanym przez Przewodniczącą Rady Dyscypliny Nauk Biologicznych prof. dr hab. Joannę Ninę Izdebską) oraz dostarczonej elektronicznej wersji egzemplarza pracy doktorskiej.

Promotor rozprawy doktorskiej: prof. dr hab. **Anna Herman-Antosiewicz**
Uniwersytet Gdański
Wydział Biologii
Katedra Biologii i Genetyki Medycznej

Promotor pomocniczy: dr **Aleksandra Agata Hać**
Uniwersytet Gdański
Wydział Biologii
Katedra Biologii i Genetyki Medycznej
Pracownia Sygnalizacji Wewnątrzkomórkowej



Znaczenie podjętej tematyki

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr Marioli Gimły, zatytułowana *"Mechanizmy działania pochodnej kwasu usninowego wobec komórek nowotworu trzustki"*, podejmuje niezwykle istotny temat, jakim jest poszukiwanie nowych i skuteczniejszych metod leczenia raka trzustki.

Ocena merytoryczna pracy

Nowotwory stanowią jedno z największych współczesnych wyzwań zdrowotnych, a ich ciężar społeczny i nakłady ekonomiczne skierowane szczególnie na terapię, stale rosną. Rak trzustki wyróżnia się wyjątkowo złym rokowaniem, wynikającym z późnej diagnozy, agresywnego przebiegu oraz ograniczoną skutecznością dostępnych terapii. Poszukiwanie nowych, bardziej efektywnych strategii leczenia tego nowotworu jest zatem pilną potrzebą. Niniejsza praca doktorska podejmuje ten istotny problem, analizując potencjalne zastosowanie pochodnej kwasu usninowego, związku o obiecujących właściwościach antynowotworowych, w kontekście terapii raka trzustki. Praca ta, poprzez dogłębną analizę mechanizmów działania tej substancji, wnosi istotny wkład w rozwój wiedzy na temat nowych możliwości leczenia trudnego w terapii nowotworu

Oryginalność i trafność podjętej tematyki

Rak trzustki jest chorobą o bardzo złym rokowaniu, zajmując trzecie miejsce wśród przyczyn zgonów związanych z nowotworami. Obecne metody leczenia raka trzustki mają ograniczoną skuteczność, co podkreśla potrzebę nowych podejść terapeutycznych. Kwas usninowy (UA), naturalny związek występujący w porostach, wykazuje właściwości przeciwnowotworowe. Rozprawa skupia się na konkretnej pirazolowej pochodnej UA (oznaczonej jako 5), która wykazała obiecującą aktywność wobec komórek nowotworowych. Badania koncentrują się na tym, jak pochodna UA wpływa na różne kluczowe procesy w progresji raka, w tym na cykl komórkowy, apoptozę, potencjał metastatyczny i metabolizm energetyczny. Synergistyczny efekt połączenia pochodnej UA z inhibitorem glikolizy, sugeruje potencjał terapii skojarzonych w poprawie wyników leczenia. Pochodna UA wykazuje skuteczność w hamowaniu wzrostu guza *in vivo* u myszy bez znaczących skutków ubocznych,

co wskazuje na jej potencjał do zastosowania klinicznego. Niniejsze badanie przyczynia się również do głębszego zrozumienia mechanizmów działania antynowotworowego pochodnych UA, co może pozwolić na rozwój terapii celowanych raka trzustki. Przejście mezenchymalno-epitelialne (EMT) ma zasadnicze znaczenie w przerzutach raka. W pracy badane jest m.in., jak pochodna UA wpływa na migrację, inwazję komórek raka trzustki oraz ekspresję markerów EMT, wpływając na zdolność przerzutową komórek rakowych. Badania pokazują również, jak pochodna UA normalizuje morfologię mitochondriów, co wiąże się z modulacją poziomu ATP w komórkach rakowych.

Główne cele badawcze pracy polegały na określeniu wpływu pochodnej kwasu usninowego na komórki raka trzustki w porównaniu do działania samego UA. Dodatkowo Autorka postanowiła sprawdzić skuteczność „terapii” skojarzonej, wykorzystującej połączenie pochodnej 5 z inhibitorem glikolizy (3-BrPA) w komórkowym modelu raka trzustki.

Rozprawa mgr Marioli Gimły, zatytułowana "*Mechanizmy działania pochodnej kwasu usninowego wobec komórek nowotworu trzustki*", doskonale wpisuje się w obecne trendy badawcze, koncentrujące się na identyfikacji i ocenie biologicznej aktywności związków potencjalnych substancji terapeutycznych w raku trzustki. Przedstawiona praca doktorska charakteryzuje się znaczną oryginalnością, koncentrując się na poszukiwaniu innowacyjnych terapii raka trzustki. Oryginalność pracy podkreśla dogłębne zbadanie mechanizmów działania tej pochodnej na komórki nowotworowe, analiza korzyści terapii skojarzonej z inhibitorem glikolizy oraz potwierdzenie skuteczności związku w badaniach *in vivo*, co wnosi nową jakość do badań nad terapiami przeciwnowotworowymi i daje nadzieję na opracowanie bardziej efektywnych i bezpiecznych metod leczenia. Szeroki zakres przeprowadzonych przez Doktorantkę analiz wnosi nową jakość do prowadzonych badań, stwarzając realną nadzieję na wykorzystanie w przyszłości skuteczniejszych i mniej toksycznych substancji, które mogłyby wspomóc leczenie pacjentów zmagających się z chorobą nowotworową.

Ocena formalna i metodologiczna rozprawy

Przedstawiona do oceny Rozprawa doktorska w formie zbioru trzech manuskryptów opatrzonych wspólnym ich omówieniem. Opracowanie liczy 47 ponumerowanych stron oraz załączone są kopie trzech publikacji pełnotekstowych będących integralną częścią pracy i stanowiące podstawę przedstawionej do oceny rozprawy.

Publikacja 1 (przeglądowa); IF: 3,9; punktacja MNiSW: 100

Gimła, M.; Herman-Antosiewicz, A. Multifaceted Properties of Usnic Acid in Disrupting Cancer Hallmarks. *Biomedicines* **2024**, 12, 2199, doi:10.3390/biomedicines12102199

Udział doktorantki: Zaplanowanie koncepcji pracy, napisanie wstępnej wersji, przygotowanie grafik, przegląd literatury, korekta ostatecznej wersji, udział w odpowiedzi na uwagi recenzentów.

Publikacja 2 (oryginalna); IF: 5,3; punktacja MNiSW: 100

Gimła, M.; Pyrczak-Felczykowska, A.; Malinowska, M.; Hać, A.; Narajczyk, M.; Bylińska, I.; Reekie, T.A.; Herman-Antosiewicz, A. The Pyrazole Derivative of Usnic Acid Inhibits the Proliferation of Pancreatic Cancer Cells in Vitro and in Vivo. *Cancer Cell Int.* **2023**, 23, 210, doi:10.1186/s12935-023-03054-x

Udział doktorantki: Zaplanowanie i przeprowadzenie eksperymentów na liniach komórkowych, przygotowaniu materiału do mikroskopii elektronowej, przygotowanie linii komórkowej do ksenoprzeszczepów, analiza i interpretacja wyników, udział w przygotowaniu manuskryptu, korekta grafik i udział w powstaniu ostatecznej wersji manuskryptu.

Publikacja 3 (oryginalna, w recenzji)

Gimła, M.; Hać, A.; Reekie, T.; Herman-Antosiewicz, A.. Impact of usnic acid pyrazole derivative on the metastatic potential and mitochondria of pancreatic cancer cells – manuskrypt złożony do redakcji *BMC Cancer*, **2025** w trakcie recenzji

Udział doktorantki: Kierowanie projektem badawczym i wykonawca projektu (finansowanie pracy), zaplanowanie i przeprowadzenie eksperymentów (nie wskazano których i czy wszystkich), analiza i interpretacja wyników, przygotowanie rycin, napisanie wstępnej wersji pracy, korekta załączonej wersji manuskryptu.

Dwie prace zostały już zrecenzowane i opublikowane, trzecia jest na etapie recenzji. Załączone zostały również oświadczenia współautorów ww. prac dotyczące ich współudziału w badaniach oraz określających udział doktorantki w powstanie tych prac.

We wszystkich pracach mgr Mariola Gimła jest wiodącym autorem. Wszyscy współautorzy prac wchodzących w skład cyklu wyrazili zgodę na wykorzystanie prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej. Oświadczenie jednoznacznie wskazują, jaki był indywidualny wkład Doktorantki w powstanie prac. Wydaje się, że udział mgr Marioli Gimły w przygotowaniu wszystkich publikacji oraz w przeprowadzeniu części doświadczalnej prac oryginalnych, będących podstawą przedstawionej do oceny rozprawy doktorskiej był znaczący.

Omówienie wprowadzenia do cyklu oraz publikacji będące na etapie recenzji

Wprowadzenie do cyklu prac

W świetle obecnych przepisów, gdy rozprawę doktorską może stanowić praca stanowiąca zbiór opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych (w tym wieloautorskich), często już wcześniej zrecenzowanych i mających formę znacząco odbiegającą od pierwotnej, bardzo ważną częścią jest omówienie cyklu prac, które w najlepszym stopniu prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w dyscyplinie oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia i pisania prac naukowych. Wprowadzenie takie w mojej opinii ma duże znaczenie w aspekcie wskazania recenzentom toku rozumowania Doktorantki, celów, oryginalności wyników i spójności tematycznej prac.

Opracowanie ma standardowy układ. Po stronach tytułowych (w dwóch językach) i podziękowaniach, występuje spis treści. W tym miejscu mam niewielką uwagę edytorską, gdyż zarówno pojawiający się numer strony jak i numerowanie stron w samym spisie jest innym rodzajem fontu niż całość pracy.

W dalszej części występują numerowane rozdziały.

Rozdział 1. „Wykaz prac (...)” podane są informacje na temat artykułów wchodzących w skład rozprawy doktorskiej. Zabrakło mi w tym miejscu wskazania informacji dotyczącej punktacji i jakości każdej z tych prac (t.j. IF, punktów MNiSW, kwartyli w dyscyplinach naukowych – dane te częściowo pojawiają się dopiero przed załączonymi kopiami publikacji).

Rozdział 2. „Źródła finansowania” w mojej opinii wskazują, że doktorantka wykazuje się inicjatywą w pozyskiwaniu środków na prowadzenie badań (dwa projekty finansowane w Konkursach Projektów badawczych Młodych Naukowców UG – kierownik: mgr Mariola Gimła). **Natomiast w przypadku pierwszego z wymienionych na liście projektów nie ma wskazania udziału i formy udziału Doktorantki w projekcie (wykonawca?).**

Kolejno następuje wykaz skrótów (rozdział 3) oraz streszczenie w języku polskim (4) i angielskim (5). Streszczenie pracy dobrze wprowadza czytelnika w dalsze rozdziały, naświetlając tło, cel prac wskazuje główne wyniki i wnioski płynących z rozprawy. **Cel pracy wskazany w streszczeniu dotyczy głównie części doświadczalnej, a Doktorantka nieco pominęła pracę poglądową. Praca poglądowa ma bardzo istotne znaczenie.** Pozwala zapoznać się nie tylko z materią i tłem badań. W mojej ocenie jest ona równie cenna jak praca doświadczalna, wymaga ogromnego nakładu pracy i pozwala na niepowielanie już opisanych wcześniej badań.

Rozdział 6. zatytułowany „Wprowadzenie” stanowi elegancki początek do dalszych rozważań i omówienia poszczególnych prac. W rozdziale tym Autorka nie ustrzegła się jednak pewnych błędów edytorskich. Choć sprawnie posługuje się językiem pisanym, zwróciłem uwagę na pojawiający się żargon lub nieścisłości poniżej przykłady:

strona 18 – słowo „nieresekcyjne”; warto byłoby zmienić na nieoperowalne

strona 19 – Doktorantka posłużyła się kalką językową zaczynając początek akapitu od słów „Do braku sukcesu obecnych terapii przyczynia się (...)”.

Strona 19 – w pierwszym akapicie, informacja dotycząca PDAC: „U podłoża PDAC leżą zmiany w sekwencji lub ekspresji wielu genów. Praca Grutzmann i wsp. pokazała, że zmiany w ekspresji genów w raku trzustki dotyczyły 568 genów, przy czym 364 wykazywało zwiększoną, a 204 zmniejszoną ekspresję 11” w tym akapicie brak jest wskazania w stosunku do jakiej innej tkanki (w domniemaniu wydaje się, że do tkanki niezmiennionej).

Dodatkowo w opracowaniu polskim w wielu miejscach pojawiają się nazwy angielskie (jako wyjaśnienia), powinny być one zapisane kursywą.

strona 20 – przedostatni akapit – brakuje odnośnika literaturowego.

strona 21 – „Galanty et al.”, s. 22 Yildirim et al.” – warto byłoby zunifikować a nawet dokonać spolszczenia i zapisać „i wsp.”

strona 22 – „Gimła & Herman-Antosiewicz” – uwaga podobna jak poprzednio „i”.

strona 23 – rycina 2 w opracowaniu polskim powinna być również spolszczona.

strona 24 – rycia 3, mimo, że na stronie 21 (Ryc. 1) pojawia się struktura UA, na rycinie 3. warto byłoby zestawzić strukturę obu części obok siebie.

Przechodząc do kolejnych części „Rozdział 7. Cele pracy”; zarówno cel główny jak i szczegółowe cele pracy są w większości prawidłowo zdefiniowane. **Choć w mojej opinii brakuje celu publikacji pierwszej (przeglądowej) o której istotności wspomniałem wcześniej.** Warto byłoby w przypadku z każdego z celów dodać informację która publikacja go realizuje. Usystematyzowanie tego pozwoliłoby na uniknięcie pominięcia pierwszej pracy.

W rozdziale 8 zostały uwzględnione materiały i metody. **W tym rozdziale także pojawia się żargon**, często używany również przez bardziej doświadczonych naukowców a wynikający zapewne z publikowania głównie w czasopiśmie anglojęzycznych. Przykładem jest określenie „komórki traktowano” – bardziej trafne jest „inkubowano z”, „stymulowano” itp., z kolei w tym samym rozdziale (punkt. 5) „ilością DMSO” – Doktoranta miała chyba na myśli „objętością DMSO”. Z zarzutem odnoszącym się w większym stopniu do merytorycznej strony tego rozdziału – podrozdział „Oznaczanie poziomu wybranych białek” (p. 6) **nie podano rozcieńczenia przeciwciał pierwszorzędowych (również nie znalazłem tej informacji w załączonych publikacjach).** W związku z tym nie do końca można powiedzieć o możliwości powtórzenia badań. W przypadku p. 7, czy komórki „wysiano na płytki w konfluencji

ok. 90%” czy jednak wysiano i inkubowano do uzyskania konfluencji około 90%? Test blizny przeprowadzany jest na komórkach adherentnych, które przylegają do powierzchni naczynia hodowlanego i namnażają się jednowarstwowo, w związku z tym od wysiania do momentu przeprowadzenia testu konieczny jest upływ czasu, który nie został wskazany.

W przypadku rozdziału 8, większość z punktów (p. 1-7 oraz p. 10 i p. 11) mają wskazanie jakie analizy wykonano i w jakim celu (albo już tytuł wskazuje, albo w 1-2 zdaniu jest takie określenie). **Natomiast punkty 8 i 9 rozdziału 8 nie mają wskazania, po co są wykonywane oznaczenia poziomu Ca^{2+} oraz ATP i jakie te analizy mają znaczenie.** W tym kontekście warto jest przypominać nie tylko Doktorantce ale również samemu sobie, iż prace naukowe i ich opracowania nie są pisane dla siebie, ale dla szerszego grona odbiorców.

Następny rozdział omawia w sposób bardziej szczegółowy każdą z publikacji wchodzących w skład cyklu wraz z piśmiennictwem (rozdział 11). **W wykazie cytowanego piśmiennictwa do tej części opracowania pozycje 51 i 52 są tożsame z pozycjami 76 i 77.**

Całość opracowania kończy wykaz osiągnięć naukowych, patentów, doniesień zjazdowych oraz projektów naukowych. Wykazy te są bardzo słabo zaakcentowane i prawie bym je pominął w recenzji. Mimo, że działalność ta nie podlega recenzji *per se*, jednak wskazuje na wysoki stopień dojrzałości naukowej Doktorantki i sugeruje chęć dalszego rozwoju naukowego.

Opis wyników i wnioski z cyklu prac

Publikacja 1. "*Multifaceted Properties of Usnic Acid in Disrupting Cancer Hallmarks*", miała na celu podsumowanie i uporządkowanie wiedzy na temat aktywności kwasu usninowego (UA) w kontekście jego wpływu na cechy charakterystyczne komórek nowotworowych (*hallmarks of cancer*). Praca skupia się na prezentacji molekularnych mechanizmów tej aktywności. Praca przedstawia przegląd literatury dotyczący wpływu UA na różne cechy charakterystyczne nowotworów, takie jak: hamowanie nieprawidłowej sygnalizacji, reaktywacja supresorów nowotworzenia, zapobieganie migracyjności i inwazyjności, hamowanie angiogenezy, ograniczenie nieśmiertelności replikacyjnej, modulacja odpowiedzi immunologicznej, indukowanie apoptozy, wpływ na niestabilność genomu czy regulacja energetyki komórkowej. W związku z tym tytuł pracy jest jak najbardziej adekwatny do jej treści. Artykuł podkreśla pleiotropowe działanie UA na komórki nowotworowe różnych typów. Wykazuje, że UA może wpływać na szlaki sygnałowe, metabolizm, odpowiedź immunologiczną, stres endoplazmatyczny i EMT. W artykule zawarto przegląd badań *in vitro* i *in vivo*, które potwierdzają przeciwnowotworowe działanie UA. Przedstawiono również

informacje na temat mechanizmów molekularnych, które są odpowiedzialne za te efekty. W artykule podkreślono potencjał UA jako obiecującego związku w opracowywaniu nowych terapii przeciwnowotworowych, ze względu na jego zdolność do oddziaływania na wiele cech charakterystycznych raka, a także wskazuje na właściwości biofarmaceutyczne UA, aby wykorzystać jego potencjał terapeutyczny w leczeniu nowotworów. W rozdziale 9. omawiającym tę publikację pojawia się zdanie: Kwas usninowy niweluje ekspresję genu VEGF [przyp. recenzenta - VEGF powinno być kursywą], tym samym ograniczając sygnalizację dla jego receptora. Zapobiega tym samym powstawaniu naczyń krwionośnych i dopływowi krwi do tkanek guza, co przekłada się na ograniczenie jego wzrostu ⁷⁶". W tym fragmencie nasuwają się dwa pytania: czy ekspresja VEGF jest zniwelowana czy zahamowana? oraz czy nie powstają naczynia krwionośne, czy też proces ich powstawania jest zahamowany/ograniczony?

W załączonej Publikacji 2. "*The pyrazole derivative of usnic acid inhibits the proliferation of pancreatic cancer cells in vitro and in vivo*" wskazano, iż celem badań było określenie potencjału przeciwnowotworowego pirazolowej pochodnej 5 kwasu usninowego, szczególnie w stosunku do komórek raka trzustki, zarówno na modelu *in vitro* jak i na modelu mysim. Autorzy skupili się na ocenie wpływu tego związku na żywotność komórek, cykl komórkowy, śmierć komórkową (model *in vitro*) oraz wzrost guza w modelu *in vivo*. Badano również mechanizmy molekularne odpowiedzialne za to działanie, ze szczególnym uwzględnieniem stresu siateczki endoplazmatycznej (ER).

Wyniki badań wskazują, że pochodna 5 skutecznie hamuje żywotność komórek raka trzustki *in vitro*, wykazując większą aktywność niż macierzysty kwas usninowy. Pochodna 5 indukuje stres siateczki endoplazmatycznej (ER), co objawia się wakuolizacją komórek oraz aktywacją markerów stresu ER, takich jak BIP, IRE1α i GADD153, prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego w fazie G0/G1 oraz indukuje apoptozę i nekrozę komórek raka trzustki. Dodatkowo pochodna 5 skutecznie hamowała wzrost guzów raka trzustki w modelu ksenograftów mysich *in vivo*, bez powodowania widocznych objawów toksyczności.

Pirazolowa pochodna 5 kwasu usninowego wykazuje działanie przeciwnowotworowe wobec komórek raka trzustki, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Mechanizm tego działania jest związany z indukcją stresu siateczki endoplazmatycznej (ER) w komórkach nowotworowych nie wywołując znaczących efektów ubocznych ani nie wpływając znacząco na morfologię organów niezmiennych patologicznie. Autorzy sugerują, że pochodna 5 może być obiecującym kandydatem do dalszych badań nad leczeniem raka trzustki.

Celem **Publikacji 3.** będącej na etapie recenzji "*Impact of usnic acid pyrazole derivative on the metastatic potential and mitochondria of pancreatic cancer cells*" było zbadanie wpływu pirazolowej pochodnej **5** UA na zdolność komórek raka trzustki do migracji i inwazji, a także na ekspresję markerowych związanych z przejściem epithelialno-mezenchymalnym. Ponadto, badano wpływ pochodnej **5** UA na morfologię i funkcję mitochondriów oraz możliwość synergistycznego działania z inhibitorem glikolizy, 3-bromopirogronianem (3BrPA).

Pochodna **5** znacząco hamowała migracyjność i inwazyjność komórek raka trzustki Mia PaCa-2 i PANC-1, modulowała ekspresję markerów EMT, zwiększając poziom białek nabłonkowych (np. kładyna-1) i zmniejszając poziom białek mezenchymalnych, wpływała na morfologię mitochondriów, wydłużając je i modulując poziom ATP w komórkach rakowych. Dodatkowo Połączenie pochodnej **5** z 3BrPA synergistycznie obniżało poziom ATP i zmieniało charakter śmierci komórki z apoptozy na nekrozę.

Autorzy wskazują, iż pochodna **5** UA wykazuje obiecujący potencjał jako środek terapeutyczny w raku trzustki, działając na różne procesy komórkowe, takie jak migracja, inwazja, EMT i metabolizm energetyczny. Wykazanie synergistycznego działania z inhibitorem glikolizy sugeruje możliwość zastosowania terapii skojarzonej w celu skuteczniejszego zwalczania raka trzustki. Co najbardziej istotne, Wyniki wskazują, że pochodna **5** może być skutecznym narzędziem w celu hamowania przerzutów i modulowania metabolizmu komórek raka trzustki.

Podsumowanie artykułów jako cyklu prac

Wszystkie trzy prace pod wspólnym tytułem „*Mechanizmy działania pochodnej kwasu usninowego wobec komórek raka trzustki*” koncentrują się na kwasie usninowym (UA) i jego pochodnych jako potencjalnych związków przeciwnowotworowych. W szczególności, nacisk położony jest na pirazolową pochodną **5** kwasu usninowego. Prace dotyczą potencjalnego zastosowania związków w terapii nowotworowej, szczególnie raka trzustki. Badania obejmują analizę wpływu związków na różne aspekty biologii komórek raka, takie jak proliferacja, migracja, inwazja i metabolizm. Skupiają się na wyjaśnieniu mechanizmów działania UA i jego pochodnych na poziomie molekularnym i komórkowym. Badania obejmują analizę wpływu związków na szlaki sygnałowe, ekspresję genów, funkcję mitochondriów i stres siateczki endoplazmatycznej. Prace oryginalne wykorzystują zarówno modele komórkowe, jak i zwierzęce do oceny skuteczności i bezpieczeństwa związków.

Podsumowując, trzy załączone prace, stanowią spójny cykl badań, mający na celu opracowanie nowych terapii raka trzustki w oparciu o kwas usninowy i jego pochodne.

Badania obejmują analizę mechanizmów działania, badania *in vitro* i *in vivo*, oraz poszukiwanie terapii skojarzonych. Magister Mariola Gimła miała znaczący i wiodący wpływ na ich powstanie.

Rozdział 10. "Podsumowanie", streszcza kluczowe wyniki z całej dysertacji. Podkreśla, że pochodna 5 kwasu usninowego wykazuje wielokierunkowe działanie przeciwnowotworowe w komórkach raka trzustki, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Hamuje proliferację, indukuje śmierć komórkową poprzez stres retikulum endoplazmatycznego, ogranicza migrację i inwazję komórek oraz normalizuje morfologię mitochondriów. Działanie to wiąże się ze spadkiem poziomu ATP, a połączenie pochodnej z inhibitorem glikolizy wzmacnia te efekty. Badania te wskazują, że pochodna 5 ogranicza kluczowe etapy w progresji raka trzustki i stanowi obiecującą kandydatkę do dalszych badań nad nowymi terapiami. **Warto jednak aby rozdział ten zmienić na wyniki i wnioski i do każdego ze skróconych wyników dodać podsumowanie, jakie implikacje biologiczne/kliniczne ma konkretny wynik. Dodatkowo, również istotnym wydaje się, aby wskazać, w której z publikacji dany wynik/wniosek został osiągnięty (podobnie jak wcześniej pisałem o celach.**

Podsumowując, dysertacja dostarcza istotnych informacji na temat potencjału przeciwnowotworowego UA i jego pochodnych, a w szczególności pochodnej 5, oraz wskazuje na potrzebę dalszych badań w celu opracowania skutecznych terapii celowanych w przypadku nowotworu trzustki. Badania eksperymentalne generują duże ilości danych, które wymagają analizy i interpretacji. Proces ten opiera się na poznawczych umiejętnościach wnioskowania, porównywania i uogólniania, które są niezbędne do wyciągnięcia trafnych wniosków.

Podsumowując stwierdzam, że mgr **Mariola Gimła** zrealizowała przedstawione w pracy cele badawcze. Dysertacja stanowi spójne opracowanie analityczno-eksperymentalne, prezentując wysoki poziom naukowy. W moim odczuciu może mieć również duże znaczenie społeczne oraz naukowe, o ile wyniki uzyskane przez Doktorantkę znajdą zastosowanie kliniczne. Można zatem stwierdzić, że cel pracy został osiągnięty, a przedstawione przez Autorkę tezy znalazły eksperymentalne potwierdzenie. Rozprawa mgr **Marioli Gimły** zawiera wartościowe badania, istotne elementy nowości naukowej i jednoznacznie spełnia wymogi stawiane pracom doktorskim.

Chciałbym podkreślić, że przytoczone przeze mnie w recenzji uwagi i wątpliwości nie podważają merytorycznej wartości rozprawy i nie wpływają na moją pozytywną ocenę zawartości pracy.

Wnioski końcowe

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska w formie cyklu artykułów i jej opracowanie pt.: *Mechanizmy działania pochodnej kwasu usninowego wobec komórek nowotworu trzustki* autorstwa mgr **Marioli Gimły** została starannie przygotowana. Doktorantka poprawnie sformułowała problem naukowy i zaproponowała odpowiednie metody pomocne w analizie wpływu UA i pochodnej 5 zarówno na modele *in vitro* jak i *in vivo*. Wyniki badań są cenne i stanowią ważny punkt wyjścia do dalszych prac nad nowymi pochodnymi UA w terapii nowotworu trzustki. **Podsumowując, stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca mgr Marioli Gimły odpowiada warunkom stawianym rozprawom doktorskim przewidzianym w rozporządzeniu w art. 187 ust. 1 i 2, Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz. U. 2018 r, poz. 1668 z późn. zm.). Biorąc powyższe, wnioskuję o dopuszczenie mgr Marioli Gimły do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Do recenzji załączono wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej wraz z uzasadnieniem.

Poznań, 13 sierpnia 2025 r.

 **PODPIS ZAUFANY**
MIROSŁAW
ANDRUSIEWICZ
13.08.2025 09:43:03 [GMT+2]
Dokument podpisany elektronicznie
podpisem zaufanym



ul. Rokietnicka 5D
60-806 Poznań
www.katbiolkom.ump.edu.pl

tel.: 61 854 71 70
fax: 61 854 71 69
e-mail: katbiolkom@ump.edu.pl

Poznań, 13 sierpnia 2025 r.

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. **Mirosław Andrusiewicz**
Kierownik Pracowni Epigenetyki
Katedra i Zakład Biologii Komórki
Uniwersytet Medyczny im Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Rokietnicka 5D
60-806 Poznań
tel./fax: 61 854 71 66/69
e-mail andrus@ump.edu.pl

Wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej wraz z uzasadnieniem

w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora
w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki biologiczne

pt.: „Mechanizmy działania pochodnej kwasu usninowego wobec komórek nowotworu
trzustki”

“Mechanisms of action of usnic acid derivative against pancreatic cancer cells”

Magister **Mariola Gimła** zrealizowała przedstawione w pracy cele badawcze. Dysertacja stanowi spójne opracowanie analityczno-eksperymentalne, prezentując wysoki poziom naukowy. W moim odczuciu może mieć również duże znaczenie społeczne oraz naukowe, o ile wyniki uzyskane przez Doktorantkę znajdą zastosowanie kliniczne. Rozprawa mgr **Marioli Gimły** zawiera wartościowe badania, istotne elementy nowości naukowej i jednoznacznie spełnia wymogi stawiane pracom doktorskim.

Składam wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej mgr **Marioli Gimły** zatytułowanej „Mechanizmy działania pochodnej kwasu usninowego wobec komórek nowotworu trzustki”. Rozprawa podejmuje niezwykle istotny i aktualny problem – poszukiwanie nowych, skuteczniejszych metod leczenia raka trzustki, choroby o bardzo złym rokowaniu. Mgr **Mariola Gimła** skupiła się na badaniu potencjału terapeutycznego pochodnej 5 kwasu usninowego, naturalnego związku o obiecujących właściwościach przeciwnowotworowych. Praca charakteryzuje się wysokim poziomem naukowym i metodologicznym. Doktorantka przeprowadziła kompleksowe badania, wykorzystując klasyczne i nowoczesne techniki biologii molekularnej, biochemii i biologii komórki. Wyniki badań zostały szczegółowo przeanalizowane i zinterpretowane, a wnioski oparte są na solidnych dowodach eksperymentalnych. Rozprawa ma istotny wkład w rozwój wiedzy na temat mechanizmów działania związków przeciwnowotworowych. Praca ta nie tylko potwierdziła skuteczność pochodnej 5 kwasu

usninowego w hamowaniu wzrostu komórek raka trzustki, ale również wyjaśniła, w jaki sposób związek ten może oddziaływać na komórki nowotworowe, cykl komórkowy, migrację, inwazyjność i metabolizm. Obiecujące wyniki badań *in vitro* i *in vivo*, przedstawione w rozprawie, otwierają drogę do dalszych badań nad wykorzystaniem pochodnych kwasu usninowego w terapii raka trzustki. Praca ta stwarza realną szansę na opracowanie w przyszłości skuteczniejszych i bezpieczniejszych metod leczenia, co miałoby ogromne znaczenie dla poprawy rokowania pacjentów.

Wyniki bezpośrednio związane z badaniami realizowanymi w ramach przygotowania rozprawy doktorskiej zostały częściowo opublikowane w prestiżowym, recenzowanym czasopiśmie (publikacja 2. *Cancer Cell International* 2023, IF = 5,3; punkty MNiSW = 100, Q1: *Oncology*, Q1: *Genetics* i Q2: *Cancer Research*).

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, jestem przekonany, że praca doktorska mgr Marioli Gimły stanowi wybitne osiągnięcie naukowe i w pełni zasługuje na wyróżnienie.

Poznań, 13 sierpnia 2025 r.



PODPIS ZAUFANY

MIROSLAW
ANDRUSIEWICZ
13.08.2025 09:44:30 [GMT+2]

Dokument podpisany elektronicznie
podpisem zaufanym