



Warszawa, 2021-11-05

Ocena
rozprawy doktorskiej Pani mgr Kingi Michalik p.t. „Rozwój metod badawczych opartych o białka rekombinowane do charakterystyki potencjalnych leków w immunoterapii nowotworów”

Celem przedstawionej mi do oceny rozprawy doktorskiej była optymalizacja i wykorzystanie różnych metod pomiarowych do identyfikacji związków aktywujących lub hamujących wybrane białka w tym STING, RIG-I oraz HPK1. Choć rozprawa będąca zwieńczeniem doktoratu wdrożeniowego nie przedstawia żadnej hipotezy badawczej, a jej rezultatem miało być wyselekcjonowanie związków wiodących będących aktywatorami bądź inhibitorami wybranych białek, to i tak Doktorantce udało się negatywnie zweryfikować ważną hipotezę dotyczącą regulacji białka RIG-I. Związki wiodące mogą być dalej optymalizowane w celu wyłonienia kandydatów do badań przedklinicznych, a następnie - na leki. Prace były realizowane we współpracy z firmą Ryvu Therapeutics, co stanowi świetny przykład kooperacji między jednostką publiczną – Uniwersytetem a sektorem przemysłowym.

We wstępie Doktorantka szczegółowo uzasadniła wybór białek będących molekularnym celem dla badanych związków, opisała współczesne metody leczenia nowotworów w tym rozwój immunoterapii, jej ograniczenia i konieczność poszukiwania nowych rozwiązań terapeutycznych. W dalszej części przedstawiła zarys procesu odkrywania nowych leków, ze szczególnym uwzględnieniem drobnocząsteczkowych inhibitorów białek oraz opisała metody badań wykorzystujących rekombinowane białka. W ostatnim rozdziale obejmującym zagadnienia wprowadzające do rozprawy Doktorantka dokładnie i drobiazgowo opisała metody badawcze wykorzystane w Jej pracy badawczej.

Kolejne trzy rozdziały opisują przeprowadzone doświadczenia dotyczące trzech molekularnych celów terapeutycznych. Każdy rozdział rozpoczyna wstęp teoretyczny, który obejmuje opis zarówno roli badanych białek w regulacji odpowiedzi układu odpornościowego jak i odkrytych dotychczas związków będących aktywatorami lub inhibitorami tych białek. Po takim wprowadzeniu opisane są wyniki przeprowadzonych doświadczeń. Muszę przyznać, że ogromne wrażenie zrobiła nam mnie skala przeprowadzonych prac. Doktorantka uwzględniła bardzo dużą liczbę zmiennych, które mogą mieć wpływ na skuteczność leczenia zoptymalizowanymi związkami chemicznymi. Na przykład badała aktywność związków względem licznych wariantów polimorficznych. Uwzględniła również fakt, że zanim badane związki podane zostaną chorym, będą musiały być zbadane w modelowych organizmach zwierzęcych. W związku z tym Doktorantka przygotowała rekombinowane białka mysie, szczurze, małpie oraz psie.

W wypadku wszystkich trzech celów terapeutycznych wykorzystane zostały związki referencyjne, aby zweryfikować, czy zastosowane metody pomiarowe są odpowiednio skalibrowane. Ogromna liczba zmiennych, optymalizacja wielu elementów opracowywanych testów, uczenie się na błędach, wyciąganie wniosków z nieudanych doświadczeń i planowanie alternatywnych rozwiązań wskazują na nieprzeciętne doświadczenie zdobyte



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Zakład Immunologii
Centrum Biostruktury

przez Doktorantkę. Wszystkie zaplanowane cele zostały osiągnięte, a wyniki zostały znakomicie podsumowane. Spośród niemal 750 przebadanych związków udało się wyselekcjonować ligand białka STING, będący kandydatem do dalszych badań przedklinicznych, spośród ponad 100 tysięcy związków wybrano cząsteczki aktywne wobec kinazy HPK1, po przebadaniu biblioteki niemal 115 tysięcy związków Doktorantka negatywnie zweryfikowała hipotezę dotyczącą aktywacji RIG-I poprzez zahamowanie aktywności ATPazowej.

Moje uwagi dotyczące rozprawy są drobne i dotyczą nadmiernego kolokwializmu (np. ucieczka immunologiczna, target, firma jest autorem patentów i inne). Ponadto, w tekście użytych jest wiele niezbyt fortunnych sformułowań. Nie powinniśmy pisać „pacjenci” odnosząc się do chorych z nowotworem. Pacjent to „klient służby zdrowia”. Może być zupełnie zdrową osobą. Piszemy zatem chory z glejakiem a nie pacjent z glejakiem, bo ta osoba jest już faktycznie chora. W języku polskim piszemy rak gruczołu krokowego. Prostata jest słowem łacińskim, które nie odmienia się przez przypadki (str. 21 „pacjent z rakiem prostaty”). Mówimy o układzie odpornościowym (nie immunologicznym) i chorobach autoimmunizacyjnych (nie autoimmunologicznych). Zwróciłbym również uwagę na dobór piśmiennictwa do podawanych informacji. Np. na str. 22 Doktorantka pisze o tym, że dotychczas przeprowadzono około 200 badań klinicznych i na potwierdzenie tego faktu cytuje pracę z 2011 r., czyli sprzed ponad 10 lat.

Reasumując, stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa, mimo wymienionych powyżej drobnych uwag, jest bardzo dobra. Doktorantka przeprowadziła i opisała w rozprawie bardzo dużą liczbę doświadczeń i wykorzystała różnorodne metody badawcze. Wnioski wyciągnięte z przeprowadzonych badań są prawidłowe. Stwierdzam, że oceniana przeze mnie rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 z późn. zm.). W związku z tym zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki biologiczne Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie mgr Kingi Michalik do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne.

KIEROWNIK
Zakładu Immunologii
prof. dr hab. med. Jacek Gołęb