

Prof. dr hab. Anna Herman-Antosiewicz
Katedra Biologii i Genetyki Medycznej
Wydział Biologii
Uniwersytet Gdański

Gdańsk, 31.07.2026 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Agnieszki Kurdyn
pt. Odpowiedź komórkowa indukowana przez niesymetryczne bisakrydyny
w komórkach raka trzustki hodowanych w warunkach 2D i 3D
(Cellular response induced by unsymmetrical bisacridines
in pancreatic cancer cells cultured in 2D and 3D conditions)

Rak trzustki należy do najgorzej rokujących nowotworów, a całkowity 5-letni wskaźnik przeżycia wynosi zaledwie 10-13%. Według najnowszego raportu Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem, w 2022 roku rak trzustki był 6. najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów u obu płci łącznie, choć pod względem zachorowalności na te choroby plasował się na 11. miejscu. Tak duża śmiertelność związana z tym nowotworem, przy czym najczęściej chodzi o gruczolaka przewodowego trzustki, wynika z tego, że jest on zazwyczaj rozpoznawany w zaawansowanym stadium, a także z powodu wysokiej heterogeniczności na poziomie molekularnym i komórkowym, co przyczynia się do jego agresywności i oporności na leczenie. Dodatkowo, charakterystyczna dla tych guzów desmoplazja ogranicza penetrację leków do komórek guza. Chemioterapia jest dominującą formą leczenia, ale pomimo znacznego postępu w proponowanych schematach, jest nadal mało skuteczna w wywoływaniu znaczących odpowiedzi klinicznych u pacjentów z tym nowotworem. W związku z tym zdecydowanie uzasadnione jest opracowanie skuteczniejszych leków, również ukierunkowanych na specyficzne szlaki, od których dany nowotwór jest uzależniony oraz hamujących procesy warunkujące progresję choroby.

Celem pracy doktorskiej mgr inż. Agnieszki Kurdyn była analiza działania 3 związków należących do grupy niesymetrycznych bisakrydyn, oznaczonych jako C-2028, C-2045 i C-2053, wobec komórek nowotworowych trzustki. Związki te zsyntetyzowano w Katedrze Technologii Leków i Biochemii Politechniki Gdańskiej, gdzie od wielu lat prowadzone są badania nad lekami akrydynowymi. Zastosowanie niesymetrycznych bisakrydyn w terapii antynowotworowej jest już przedmiotem kilku patentów zagranicznych, a mechanizmy ich działania w komórkach pochodzących z różnych

Wydział Biologii
Uniwersytet Gdański

2026-09-04



Wpłynęło dn.

178

Przewodniczący Rady Dyscypliny
ul. Wita Stwosza 59
80-308 Gdańsk
Tel. 58 523 60 34
dr hab. inż. Marek Tobiszewski, prof. uczelni
WYDZIAŁ CHEMICZNY
POLITECHNIKA GDAŃSKA



WYDZIAŁ
BIOLOGII
UNIwersytet Gdański

nowotworów są przedmiotem badań zespołu prof. dr hab. Ewy Augustin, która jest promotorem recenzowanej pracy.

Cel badań został zrealizowany dzięki profesjonalnie zaprojektowanym i przeprowadzonym eksperymentom. Jako model badawczy Doktorantka użyła 4 różnych linii komórkowych wywodzących się z nowotworu trzustki, guza pierwotnego lub metastazy. Oprócz pochodzenia linie te różnią się tłem genetycznym, zatem ich odpowiedź na potencjalne leki daje bardziej kompleksowy obraz tego, co może zachodzić w heterogennej tkance guza. Dodatkowo, oprócz klasycznych hodowli 2D, Doktorantka uzyskała sferoidy, które są właściwszym modelem do przedklinicznego testowania skuteczności potencjalnych leków, ponieważ lepiej oddają warunki *in vivo* (gradienty gazów, czynników odżywczych i wzrostu, metabolitów, stanów czynnościowych komórek, itp.). Aby ocenić selektywność niesymetrycznych bisakrydyn względem komórek nowotworowych, ich działanie było również testowane na linii zdrowych komórek epitelialnych trzustki. Skuteczność nowych związków była porównana z lekami obecnie stosowanymi w terapii tych nowotworów (irinotekanem i gemcytabiną).

Mgr inż. Kurdyn otrzymała interesujące wyniki, które zamieściła w 3 pracach opublikowanych w 2025 roku. Są to :

1. Agnieszka Kurdyn, Monika Pawłowska, Ewa Paluszkiewicz, Mirosława Cichorek, Ewa Augustin (2025) c-Myc inhibition and p21 modulation contribute to unsymmetrical bisacridines-induced apoptosis and senescence in pancreatic cancer cells. *Pharmacological Reports* 77:182–209; doi: 10.1007/s43440-024-00658-6. IF₂₀₂₄=3,8; Q1; 100 punktów ministerialnych;
2. Agnieszka Kurdyn, Ewa Paluszkiewicz, Ewa Augustin (2025) Pro-apoptotic effects of unsymmetrical bisacridines in 3D pancreatic multicellular tumor spheroids. *International Journal of Molecular Sciences* 26, 7557; doi: 10.3390/ijms26157557. IF₂₀₂₄=4,9; Q1; 140 punktów ministerialnych;
3. Agnieszka Kurdyn, Bożena Pezała, Ewa Paluszkiewicz, Ewa Augustin (2025) Apoptosis-promoting autophagy mediates anti-migratory effects of unsymmetrical bisacridines in pancreatic cancer cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 193, 118786; doi: 10.1016/j.biopha.2025.118786. IF₂₀₂₄=7,5; Q1; 100 punktów ministerialnych.

Rezultaty tych badań można streścić w następujących punktach:

- wszystkie 3 pochodne bisakrydynowe są aktywne wobec komórek nowotworu trzustki w hodowli 2D, a ich wartości IC₅₀ są często niższe niż dla leków referencyjnych oraz kilkakrotnie niższe niż wobec komórek prawidłowych. Indukują w komórkach nowotworowych śmierć apoptotyczną, senscencję, zmiany w poziomach newralgicznych białek onkogennych lub supresorowych, ale natężenie tych procesów zależy od linii komórkowej, rodzaju badanego związku, jego stężenia i czasu ekspozycji (prace nr 1 i 3);
- wrażliwość danej linii komórkowej na badane związki nie zależy od statusu białka p53, za to jest związana ze stopniem obniżenia poziomu białka c-Myc oraz obecnością białka SMAD4 (praca nr 1);

- senescencja komórek Mia PaCa-2 jest związana ze wzrostem poziomu białka p21 pod wpływem badanych związków, ale dłuższa ekspozycja na nie ma działanie senolityczne (praca nr 1);
- sferoidy otrzymane z 3 różnych linii nowotworów trzustki różnią się morfologią, ale wszystkie badane pochodne bisakrydynowe ograniczają ich wzrost i integralność. Stopień tego hamowania jest specyficzny dla linii i użytego związku. Jest to związane z indukcją apoptozy komórek w sferoidzie, choć kinetyka tego procesu jest inna niż w modelu 2D;
- choć wrażliwość komórek w sferoidzie jest mniejsza niż w monowarstwie na badane związki (poza C-2028 w Panc-1 i Mia PaCa-2) i jest to związane ze stopniem upakowania komórek w tej trójwymiarowej strukturze, to i tak wszystkie pochodne są aktywne w przeciwieństwie do gemcytabiny czy irinotekanu (praca nr 2);
- badane związki indukują autofagię w komórkach raka trzustki, a przebieg tego procesu różni się w zależności od linii i związku. Również rola autofagii w żywotności komórek (pro-przeżyciowa lub przyczyniająca się do ich śmierci) oraz dla zdolności komórek do migracji jest specyficzna dla komórek i testowanej pochodnej;
- wszystkie testowane niesymetryczne bisakrydyny hamują migrację badanych komórek skuteczniej niż referencyjne leki i jest to mechanizm inny niż blokowanie przejścia epitelialno-mezenchymalnego.

Prace składające się na rozprawę doktorską siłą rzeczy zostały już zrecenzowane przez ekspertów w procesie ich publikowania. Niemniej, każdy badacz wcześniej czy później zdaje sobie sprawę, że opublikowana historia mogłaby być kontynuowana, gdyż otrzymane rezultaty często generują dalsze pytania naukowe. W tym kluczu mam kilka pytań do Doktorantki. W publikacji nr 1, taką przysłowiową „kropką nad i” byłoby eksperymentalne pokazanie, że faktycznie to spadek poziomu c-Myc pod wpływem niesymetrycznych bisakrydyn odpowiada za ich proapoptotyczny efekt. Jaki eksperyment należałoby przeprowadzić? Podobnie, jak można zweryfikować kluczową rolę SMAD4 w antynowotworowym działaniu badanych związków? W pracy nr 3 (oraz w tekście rozprawy) kilka razy jest podkreślone, że autofagia indukowana przez niesymetryczne bisakrydyny w komórkach nowotworowych trzustki jest niezależna od Bekliny 1. Myślę, że wniosek ten jest nieuprawniony, bo wysnuty jedynie na podstawie poziomu tego białka. Wiadomo, że nie tyle poziom Bekliny, co modyfikacje potranslacyjne i oddziaływanie z innymi białkami wpływają na jej aktywność w autofagii. Jak można zweryfikować eksperymentalnie niezależność autofagii od Bekliny 1? Również w tej pracy dobrze by było policzyć istotności statystyczne między próbami traktowanymi inhibitorami autofagii i

bisakrydynami a próbami traktowanymi samymi bisakrydynami, żeby bardziej miarodajnie ocenić efekt zahamowania autofagii na żywotność komórek, aktywność kaspaz, stopień migracji.

Wyniki badań mgr inż. Kurdyn są bardzo istotne zarówno ze względów poznawczych jak i praktycznych. Wskazują, że odpowiedź komórek nowotworowych, nawet pochodzących z tego samego typu nowotworu, na dany związek, zależy od ich tła genetycznego. Jest to zatem kolejny argument za personalizacją leczenia w celu poprawy jego skuteczności. Z kolei pleiotropowe działanie badanych pochodnych czyni z nich obiecujące leki w przypadku heterogeniczności komórek guza, tym bardziej że związki te są często bardziej aktywne niż obecnie stosowane leki. Jeśli dodać do tego większą wrażliwość na testowane pochodne komórek zmienionych w stosunku do komórek zdrowych, wyłania się bardzo obiecująca grupa leków, gotowa do kolejnych etapów badań z udziałem zwierząt i ludzi, czemu będę sekundować.

Jeśli chodzi o stronę techniczną, rozprawa doktorska jest napisana w języku angielskim. Opatrzona jest streszczeniami w j. angielski i j. polskim (tu mam zastrzeżenia co do poprawności sformułowań w ojczystym języku) oraz bardzo szczegółowym wykazem skrótów. Wprowadzenie świetnie przybliży problematykę związaną z nowotworami trzustki (epidemiologię, molekularne mechanizmy nowotworzenia, biologię guza, sposoby leczenia i ich skuteczność), a także badane w pracy procesy, tj. apoptozę, starzenie komórkowe, autofagię, migrację komórek oraz zależności między nimi. Tu również scharakteryzowane są niesymetryczne akrydyny będące przedmiotem badań oraz omówione są wady i zalety modeli 2D i 3D w badaniach dotyczących nowotworów. Następnie Doktorantka sformułowała ogólny cel badań oraz cele szczegółowe, a także skrótowo opisała materiały i metody stosowane w pracy (szczegółowe opisy są w poszczególnych publikacjach). Główną część stanowią omówione wcześniej publikacje wraz z krótkimi do nich wprowadzeniami (ewentualnie wyniki nieopublikowane dotyczące pracy nr 2). Szkoda, że Autorka nie zamieściła suplementów tych prac. Zawierają one dodatkowe wyniki i surowe dane, które są – podobnie jak w głównych publikacjach – bardzo rzetelnie opracowane (również pod względem analizy statystycznej) i czytelnie przedstawione. Pokazują też ogrom pracy, jaki mgr Kurdyn włożyła w te badania. Całość dopełniają rozdziały z konkluzjami, pomysłami dalszych badań, wykazem literatury, rycin i tabel a także oświadczeniami współautorów o wkładzie w poszczególne publikacje. Wynika z nich jednoznacznie, że mgr inż. Kurdyn miała decydujący udział w każdym z etapów powstawania tych prac.

Za dobrą praktykę uważam zamieszczenie w pracy wykazu osiągnięć Doktorantki. Widać z niego, że była Ona zaangażowana nie tylko w realizację swojej pracy doktorskiej, ale też uczestniczyła w innych projektach, aktywnie prezentowała swoje wyniki na międzynarodowych konferencjach, była laureatką wielu nagród naukowych, grantów na uczestnictwo w konferencjach oraz grantów badawczych finansowanych przez rodzimą uczelnię. Dane te świadczą o dużym zaangażowaniu mgr inż. Kurdyn w działalność naukową, a także o Jej pracowitości i talencie.

Wniosek końcowy

Uważam, że rozprawa doktorska mgr inż. Agnieszki Kurdyn w pełni spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2024 r., poz. 1571) i zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Politechniki Gdańskiej z prośbą o dopuszczenie mgr inż. Agnieszki Kurdyn do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgr inż. Agnieszki Kurdyn

Recenzowana rozprawa doktorska charakteryzuje się wysokim poziomem naukowym. W kompleksowy sposób identyfikuje mechanizmy działania niesymetrycznych bisakrydyn w komórkach nowotworu trzustki. Dobór linii komórkowych, badania na modelach 2D i 3D (te ostatnie zostały opracowane przez Doktorantkę na potrzeby tej pracy) oraz liczba badanych procesów komórkowych, z których każdy przyczynia się do rozwoju choroby, składają się na uzyskanie bardzo wiarygodnych i przy tym optymistycznych wyników w kontekście leczenia jednego z najgroźniejszych dziś nowotworów. Moim zdaniem, zastosowanie badanych związków w terapii raka trzustki ma duży potencjał wdrożeniowy, a praca doktorska mgr inż. Kurdyn jest mocnym do tego argumentem.

Anna Herman-Antosiewicz

Prof. dr hab. Anna Herman-Antosiewicz