

Gdańsk, 12.04.2024 r.

## UZASADNIENIE

kandydatury dr Tomasza Kostrzewy  
do nagrody Prezesa Rady Ministrów za wyróżniającą się rozprawę doktorską  
w dyscyplinie nauk medycznych

Temat rozprawy doktorskiej: „*Ocena potencjału przeciwnowotworowego wybranych inhibitorów białkowej fosfatazy tyrozynowej PTP1B*”

Wniosek o przyznanie nagrody Prezesa Rady Ministrów za wyróżniającą się rozprawę doktorską, której kryteria i tryb przyznawania określono w Rozporządzeniu Prezesa Rady Ministrów z dnia 21 maja 2019 r. dotyczy rozprawy Pana dr Tomasza Kostrzewy pt. „Ocena potencjału przeciwnowotworowego wybranych inhibitorów białkowej fosfatazy tyrozynowej PTP1B”. W rozprawie doktorskiej główną tematykę badań stanowiło wyselekcjonowanie inhibitorów wobec nadmiernie ekspresjonowanej w komórkach raka piersi białkowej fosfatazy tyrozynowej PTP1B wraz z oceną ich aktywności przeciwnowotworowej.

W celu uzyskania odpowiedzi na postawione hipotezy badawcze dr Tomasz Kostrzewa wytypował nowe, dotychczas niezbadane na zdolność inaktywacyjną fosfatazę modele związków o potencjale oksydo-redukcyjnym. Zamysłem pracy była weryfikacja, czy możliwe jest połączenie dwóch mechanizmów aktywności związków – inhibitorowej oraz prooksydacyjnej, której ostatecznym efektem byłaby synergia działania. Przeprowadzone badania dostarczyły znaczące informacje dotyczące relacji struktura-aktywność badanych cząsteczek. Pozyskano dowody na ich zależny od stężenia potencjał generowania reaktywnych form tlenu, określane jako paradoks antyoksydantów. Przedstawione w rozprawie na ten temat fakty z powodzeniem mogą zostać zastosowane przez lekarzy specjalistów w stosowanych strategiach wspomagających leczenie pacjentów.

Opisywane doniesienie jest ważne w kontekście nadużywania przez społeczeństwo zalewających rynek suplementów diety. Przekraczanie optymalnych dawek antyoksydantów w diecie zdrowego człowieka może powodować efekt odwrotny do zamierzonego - zaburzać równowagę oksydacyjną organizmu, a w konsekwencji doprowadzać do nieprawidłowości w kaskadach sygnalizacyjnych oraz fizjologii komórek. Opisywana rozprawa doktorska wychodzi naprzeciw pojawiającym się dezinformacjom w przestrzeni publicznej. Kolejnym osiągnięciem naukowym, świadczącym również o wybitnym nowatorskim charakterze jest wykorzystanie nowoczesnego systemu dostarczania substancji aktywnych do wnętrza komórek. Z idei dr. Kostrzewy wyselekcjonowane silne inhibitory zostały inkorporowane do stałych nanocząstek lipidowych (SLNs). Wykonane badania stanowią innowacyjny wkład w rozwój dyscypliny naukowej bowiem są pierwszymi, w których wykorzystana została koncepcja enkapsulacji do SLNs inhibitorów PTP1B opartych o kompleksy metali przejściowych. Poprzez zastosowanie tego rozwiązania zaobserwowano znaczący wzrost cytotoxycywności wobec komórkowego modelu agresywnej postaci potrójnie ujemnego nowotworu piersi. Uzyskane wyniki mają zatem przełożenie na ich praktyczne zastosowanie w terapii wspomagającej proces leczenia, co potwierdzono dodatkowo poprzez analizę efektu koinkubacji badanych związków z cytostatykiem.

Z uwagi na potencjał aplikacyjny opisywanej strategii, planowany i częściowo realizowany przez autora jest już kolejny etap prac, aby w myśl medycyny translacyjnej, wyniki badań podstawowych móc przełożyć na praktykę kliniczną. Uzyskane w kooperacji z onkologami analizy mogą stać się podstawą do zgłoszenia patentowego nowych formułacji, które poprawią efektywność i selektywność zaprojektowanych inhibitorów w oparciu o już przeprowadzone badania. Zamysłem prowadzonych badań była również ich interdyscyplinarność. W ramach realizacji badań autor podjął współpracę z Uniwersytetem Jagiellońskim, Uniwersytetem im. Adama Mickiewicza, Uniwersytetem Gdańskim oraz Uniwersytetem w Białymstoku.

W opisywanej rozprawie doktorskiej pozyskano nowe, dotychczas niezbadane analogi, określono inny niż sugeruje literatura sposób wiązania się inhibitorów z białkiem, jak również po raz pierwszy przeprowadzono syntezę nanocząstek lipidowych inkorporowanych kompleksami oksowanadu(IV) i dioksowanadu(V).

Wartością rozprawy są ponadto wnioski pośrednie. Z uwagi na fakt, że opisywana fosfataza należy do biomarkerów chorób nowotworowych, w oparciu o uzyskane dane możliwe jest wdrożenie procedury monitorowania choroby, jak również zaprojektowanie specyficznych i czułych testów diagnostycznych. Zrealizowane przez dr. Tomasza Kostrzewę badania mają potencjał praktycznego wykorzystania oraz istotnie wpływają na aktualny stan wiedzy. Podkreślenia wymaga również wysoki poziom wiedzy teoretycznej autora pracy.

Wyniki pracy zostały opublikowane w czterech artykułach w czasopismach z listy filadelfijskiej, w których dr Kostrzewa jest autorem wiodącym. Sumaryczny aktualny współczynnik oddziaływania artykułów wchodzących w skład rozprawy doktorskiej wynosi  $IF=21.802$  i dotychczas zostały zacytowane 46 razy (bez autocytowań). Rozprawa doktorska Tomasza Kostrzewy została wyróżniona z inicjatywy przez wszystkich recenzentów rozprawy, w szczególności za wysoki poziom rozprawy i publicznej obrony oraz za wysoki IF cyklu publikacji wchodzących w jej skład.

Należy podkreślić postawę dr Tomasza Kostrzewy i podkreślić zaangażowanie w działalność naukową ale też i organizacyjną. Dr Tomasz Kostrzewa pełni funkcję opiekuna studentów oraz opiekuna praktyk zawodowych I roku kierunku lekarskiego Wydziału Lekarskiego GUMed (kadencja 2020-2024). Dodatkowo jest Przewodniczącym Sekcji Młodych w Polskim Towarzystwie Chemicznym oraz został powołany na członka Komisji Rozwoju i Promocji Osiągnięć Młodych Naukowców Oddziału Polskiej Akademii Nauk w Lublinie (kadencja 2023-2024).

Mając na uwadze wysoką wartość naukową rozprawy doktorskiej oraz potencjał aplikacyjny zaproponowanego rozwiązania, jak również wybitne osiągnięcia Pana dr. Tomasza Kostrzewy wnioskuję o przyznanie nagrody Prezesa Rady Ministrów za wyróżniającą się rozprawę doktorską.