



ZAKŁADY WNB
ZAKŁAD FIZJOLOGII I NEUROBIOLOGII MOLEKULARNEJ
ul. H. Sienkiewicza 21
50-335 Wrocław
tel. +48 71 375 40 56 | +48 71 375 40 53
zfnm@uwr.edu.pl | www.uni.wroc.pl

Uniwersytet Medyczny
we WrocławiuRPW/11783/2023 P
Data: 2023-07-11

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	wpl. dnia	11-07-2023
L. dz. RN-BM/	1243	

dr hab. Agnieszka Gizak, prof. UWr

Wrocław, 10.07.2023

OCENA

Rozprawy doktorskiej mgr Aleksandry Partyńskiej pt. „Ekspresja zyksyny w niedrobnokomórkowych rakach płuc”

Raki płuc, będąc jednymi z najczęściej występujących nowotworów złośliwych, stanowią bardzo poważny problem medyczny. Chciałoby się powiedzieć: śmiertelnie poważny, bo śmiertelność w grupie pacjentów z tymi nowotworami jest bardzo wysoka. Zatem odkrycie markerów nowotworzenia oraz dogłębne zrozumienie biologii tych raków należą do kluczowych wyzwań współczesnej medycyny.

Zyksyna to białko wchodzące w skład komórkowych ognisk adhezji i lokalizujące wzdłuż filamentów aktyny, którego najlepiej poznaną funkcją jest organizacja i przebudowa cytoszkieletu aktynowego. Dzięki temu zyksyna pełni rolę mechanosensora, biorącego udział w transdukcji sygnałów z macierzy zewnątrzkomórkowej do jądra komórkowego. Jednak zaobserwowanie translokacji zyksyny do jądra sugeruje, że białko to może również w bardziej bezpośredni sposób regulować ekspresję genów. Wyniki dotychczasowych badań sugerują zarówno pro- jak i antyonkogenną rolę zyksyny. Badania udziału zyksyny w rozwoju raka niedrobnokomórkowego płuc (NSCLC) są nieliczne, a ich wyniki niejednoznaczne. Część z tych badań przeprowadzono zresztą tylko z wykorzystaniem linii komórkowych.

Dlatego celem pracy doktorskiej Pani mgr Aleksandry Partyńskiej było: a) zbadanie zmian poziomu ekspresji zyksyny w próbkach NSCLC pozyskanych od pacjentów leczonych operacyjnie, b) przeanalizowanie uzyskanych wyników w kontekście danych kliniczno-patologicznych oraz c) próba odpowiedzi na pytanie o rolę zyksyny w biologii raka niedrobnokomórkowego płuc.

Wyniki swoich badań mgr Partyńska przedstawiła w formie rozprawy stanowiącej



ZAKŁADY WNB

ZAKŁAD FIZJOLOGII I NEUROBIOLOGII MOLEKULARNEJ

ul. H. Sienkiewicza 21

50-335 Wrocław

tel. +48 71 375 40 56 | +48 71 375 40 53

zfnm@uwr.edu.pl | www.uni.wroc.pl

zestaw dwóch prac: przeglądowej i badawczej, opublikowanych w renomowanych czasopismach z zakresu onkologii i biologii molekularnej, Anticancer Reseach oraz Biomolecules. Zestaw ten poprzedzony został streszczeniami w j. polskim i angielskim oraz „Wstępem”, po którym następuje rozdział „Założenia i cel pracy”. Całość została uzupełniona o rozdział „Podsumowanie i wnioski”. Jedyne moje zastrzeżenie odnosi się do „Streszczenia”, które staje się nieco chaotyczne w miejscu, w którym Autorka rozprawy podsumowuje uzyskane różnymi technikami wyniki.

Do rozprawy dołączone zostały również oświadczenia współautorów publikacji, opinie komisji bioetycznej oraz rozdział podsumowujący dorobek naukowy Pani mgr Partyńskiej. Z oświadczeń współautorów wynika, że Autorka rozprawy pełniła wiodącą rolę w powstawaniu obu publikacji wchodzących w skład rozprawy, co zostało zresztą potwierdzone jej statusem autora korespondencyjnego.

Celem publikacji przeglądowej było usystematyzowanie i podsumowanie wiedzy naukowej nt. zykliny w nowotworach. Materiał badawczy pracy eksperymentalnej stanowiło 339 przypadków NSCLC, a kontrolny 85 wycinków tkanki płucnej zdrowej. Dodatkowo, w badaniach wykorzystane zostały też dostępne komercyjnie linie komórkowe: raka płaskonabłonkowego i gruczolakoraka płuc oraz prawidłowych fibroblastów płucnych. Zaplanowane badania obejmowały wykorzystanie szerokiego spektrum metod, pozwalających na określenie lokalizacji wewnątrzkomórkowej oraz zmian ilościowych – na poziomie białka i mRNA zykliny. Wykorzystano mikrodysekcję laserową, real-time PCT, RT-qPCR, Western blot, immunohistochemię na macierzach tkankowych i immunofluorescencję.

Otrzymane wyniki, skorelowane z danymi kliniczno-patologicznymi pacjentów, są niezwykle spójne: bez względu na użyty materiał (tkanki, linie komórkowe) czy metodę, poziom mRNA i białka zykliny był zawsze obniżony w komórkach NSCLC w porównaniu ze zdrowymi. Co ciekawe, mimo obniżenia poziomu całkowitego, ilość zykliny w jądrach komórek nowotworowych była wyższa. Poziom zykliny nieznacznie malał wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania nowotworu, jednak wyniki przeprowadzonych analiz wskazują, że zykliny nie można wykorzystać jako niezależny czynnik prognostyczny w NSCLC. Mimo iż to ostatnie



ZAKŁADY WNB
ZAKŁAD FIZJOLOGII I NEUROBIOLOGII MOLEKULARNEJ
ul. H. Sienkiewicza 21
50-335 Wrocław
tel. +48 71 375 40 56 | +48 71 375 40 53
zfnm@uwr.edu.pl | www.uni.wroc.pl

odkrycie można by uznać za „wynik negatywny”, jest on równie istotny, jak tzw. „wyniki pozytywne”, gdyż także poszerza naszą wiedzę i wskazuje, że powinno się poszukać innego markera stopnia zaawansowania NSCLC.

Zatem dokonania badawcze Pani mgr Aleksandry Partyńskiej dostarczyły nowych, wartościowych informacji, sugerujących supresorową rolę zyxyny w NSCLC, jednocześnie zmuszając świat naukowy do postawienia ważnego pytania: jakie są podstawy molekularne tak „jednoznacznie niejednoznacznych” zmian w poziomie zyxyny w różnych typach nowotworów? Innymi słowy, jaki mechanizm decyduje o tym, czy zyxyna pełni funkcję pro- czy antyonkogenną? Czy może wynikać to z alternatywnego splicingu, prowadzącego do powstawania odmiennych wariantów zyxyny o różnych funkcjach w komórce, czy też z innych przyczyn? Pytanie to kieruję do Autorki rozprawy, by poznać jej hipotezy na ten temat.

Publikacje stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej stanowią zaledwie niewielką część aktywności badawczej mgr Partyńskiej, która jest najwyraźniej bardzo aktywnym członkiem grupy Pana Profesora Piotra Dzięgiela i brała udział w powstaniu jeszcze 6 publikacji naukowych indeksowanych w PubMed oraz dwóch nieindeksowanych. Z jednym wyjątkiem dotyczą one procesów nowotworzenia. Była też współautorką 12 doniesień konferencyjnych, z czego dwa, w których była pierwszą autorką zostały wyróżnione.

Podsumowując, stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.) oraz stawiam wniosek o dopuszczenie Pani mgr Aleksandry Partyńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. Agnieszka Gizak, prof. UWr