

Bydgoszcz 30.06.2023

Prof. dr hab. n. med. Alina Grzanka  
Kierownik Katedry Histologii i Embriologii,  
CM w Bydgoszczy,  
UMK w Toruniu

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Aleksandry Izabeli Partyńskiej  
pt. „Ekspresja zyksyny w niedrobnokomórkowych rakach płuc”**

**Promotor: Prof. dr hab. Piotr Dzięciel**

**Promotor pomocniczy: dr Agnieszka Gomułkiewicz**

Rozprawa doktorska na stopień doktora nauk medycznych mgr Aleksandry Izabeli Partyńskiej porusza merytorycznie ciekawy temat potencjalnego wykorzystania białka zyksyny (ZYX) w diagnostyce NSCLC. Zyksyna bierze udział w organizacji i remodelingu cytoszkieletu, należy do rodziny białek z domeną LIM (ang. LIM domain proteins) i znane jest jako komponent ognisk adhezyjnych. Dotychczas przeprowadzone badania wskazują na udział zyksyny w onkogenezie. Onkogeną rolę białka ZYX wykazano między innymi w raku gruczołu piersiowego oraz jelita grubego. Stwierdzono, że białko to może pełnić funkcję promującą, jak i supresorową w procesie nowotworzenia. Zatem badania podjęte przez Doktorantkę, przedstawione do recenzji w postaci cyklu dwóch publikacji jako dysertacja, mają istotne znaczenie, zwłaszcza w obliczu obserwowanego stałego trendu wzrastającej zachorowalności na nowotwory, w tym przypadku raka płuca. Prezentowane badania stanowią bardzo ciekawe studium, dotyczące poszukiwania markerów nowotworowych. Doktorantka podjęła się próby odpowiedzi na pytanie „Czy poziom ekspresji białka ZYX może mieć związek z rozwojem NSCLC?”.

W skład ocenianej rozprawy doktorskiej wchodzi dwie publikacje przeglądowa i oryginalna o charakterze współautorskim. Odnosząc się do autorstwa prac, w obu z nich Doktorantka jest pierwszym autorem, co wskazuje na Jej istotną rolę w powstaniu przedstawionego do oceny cyklu publikacji. Ponadto, prace poddane ocenie zostały już recenzowane i opublikowane w czasopiśmie naukowym o zasięgu międzynarodowym

posiadających współczynnik oddziaływania Impact Factor. Pierwsza z nich opublikowana została w czasopiśmie *Anticancer Research*, 2020, Vol. 40, no. 11, s. 5981-5988, DOI: 10.21873/anticanres.14618, druga natomiast w *Biomolecules*, 2022, Vol. 12, no. 6, art. 827, DOI:10.3390/biom12060827. Łączna punktacja tych publikacji wynosi 170 pkt. wg MEiN, a wartość współczynnika oddziaływania IF= 8,544.

Doktorantka w publikacjach stanowiących podstawę pracy doktorskiej skupiła się na badaniach określenia poziomu ekspresji białka ZYX, w przypadkach niedrobnokomórkowego raka płuca, pozyskanych od pacjentów leczonych operacyjnie i skorelowaniu otrzymanych wyników z danymi kliniczno-patologicznymi.

Z cyklu dwóch prac wchodzących w skład dysertacji, w pierwszej z nich pogładowej, opublikowanej w *Anticancer Res.*, 2020, Vol. 40, no. 11, s. 5981-5988, (DOI: 10.21873/anticanres.14618) pt: „The role of zyxin in carcinogenesis” celem Doktorantki było usystematyzowanie wiedzy odnośnie białka zyxiny. Praca ta stanowi udaną próbę zebrania aktualnej wiedzy oraz dostępnych danych na temat roli tego białka w powstawaniu, a także progresji różnego typu nowotworów.

Druga praca pt.: „Expression of zyxin in non-small cell lung cancer - a preliminary study”, włączona do oceny jako rozprawa doktorska jest pracą oryginalną i została opublikowana w czasopiśmie *Biomolecules*, 2022, Vol. 12, no. 6, art. 827, (DOI: 10.3390/biom12060827). Dotyczy ona badań na materiale klinicznym jak i na modelu *in vitro* na liniach komórkowych NSCLC (linia płaskonabłonkowego raka płuca - NCI-H1703, linia gruczolakoraka płuca - NCI-H522) oraz linii kontrolnej prawidłowych fibroblastów płucnych IMR-90. Do badań na materiale klinicznym wykorzystano następujące metody badawcze: immunohistochemię (IHC), Western Blot, Real-Time PCR oraz RT-qPCR wykonany na mRNA pochodzącym z komórek wyizolowanych za pomocą mikrodysekcji laserowej. W badaniach *in vitro* wykorzystano techniki badawcze: immunofluorescencję, immunocytochemię, Western Blot oraz Real-Time PCR. Podsumowując wyniki badań, które były podstawą do napisania drugiej publikacji przedstawionej jako cykl prac w ramach rozprawy doktorskiej, można uznać, że mają one wyraźny charakter poznawczy i wpisują się w aktualny nurt badań nad rakiem płuca.

Badania IHC, wykazały obniżony poziom białka ZYX w cytoplazmie w komórkach NSCLC w stosunku do prawidłowych komórek płucnych, natomiast poziom białka ZYX w jądrze był podwyższony w komórkach NSCLC w porównaniu do tkanki kontrolnej. Zależności te odnotowano zarówno, gdy analizowano całą gupę NSCLC, jak i jego podtypy (płaskonabłonkowy i gruczolowy osobno). Badania metodą Western Blot wykazały obniżony

poziom białka ZYX w guzach NSCLC w stosunku do tkanki kontrolnej. Obniżony był również poziom mRNA ZYX w guzach NSCLC w porównaniu do tkanki prawidłowej. Zmniejszoną ekspresję ZYX w komórkach NSCLC potwierdziły reakcje RT-qPCR wykonane na mRNA pochodzącym z wyizolowanych metodą mikrodysekcji laserowej komórek NSCLC i komórek tkanki płuc niezmięnionej nowotworowo. Ponadto wykazano istotnie niższy poziom jądrowej ZYX w komórkach AC niż w SCC, a w komórkach NSCLC oraz SCC istotnie niższy poziom cytoplazmatycznej ZYX stwierdzono w przypadkach guzów PT3-4 niż w PT1. Niższy poziom cytoplazmatycznej ZYX odnotowano w stadium zaawansowania klinicznego choroby III-IV w porównaniu do stadium I, w przypadku komórek NSCLC i SCC. Badania na modelu *in vitro* także prezentują obniżony poziom białka ZYX w komórkach NSCLC w porównaniu do linii kontrolnej prawidłowych fibroblastów płucnych.

Pod względem formalnym rozprawa doktorska nie budzi zastrzeżeń i przygotowana jest w sposób przejrzysty. Obejmuje spis treści, w którym zamieszczone są następujące rozdziały: „Wykaz publikacji stanowiących podstawę Pracy Doktorskiej”, „Streszczenie w języku polskim”, „Streszczenie w języku angielskim”, „Wstęp”, „Założenia i cel pracy”, „Cykl publikacji stanowiących podstawę Pracy Doktorskiej”, „Podsumowanie i wnioski”, „Załączniki”. Praca doktorska stanowi przemyślaną i udaną próbę usystematyzowania wzorca rozpraw doktorskich opartych w całości na własnych publikacjach.

Z cyklu prac składających się na rozprawę doktorską wynika, że Doktorantka potrafi sformułować i rozwiązać problem naukowy, dobrze dobrać techniki badawcze, a także umiejętnie przeprowadzić dyskusję swoich wyników z wynikami innych grup badawczych. Udowodniła Ona, że posiada zdolność do prowadzenia samodzielnych badań naukowych, a także, że potrafi pracować w zespole naukowym.

Prezentowana rozprawa doktorska w pełni 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.). W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie mgr Aleksandry Izabeli Partyńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Z uwagi na wysoki poziom obu publikacji, wykorzystanie wielu technik laboratoryjnych weryfikujących hipotezę badawczą na poziomie zarówno tkankowym, jak i *in vitro* wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgr Aleksandry Izabeli Partyńskiej.

Kierownik  
Katedry Histologii i Embriologii

  
prof. dr hab. Alina Grzanka

Prof. dr hab. n. med. Alina Grzanka