

WOL 7.11.2023
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
zastępca przewodniczącego
M. Podhorska-Okolow
prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okolow

Prof. dr hab. Dariusz Rakus
Zakład Fizjologii i Neurobiologii Molekularnej
Uniwersytet Wrocławski
ul. Sienkiewicza 21
50-335 Wrocław

Wrocław, 06.11.2023

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	07-11-2023
L. dz. RN-BM/	2014

OCENA

Rozprawy doktorskiej Pani Olgi Rodak

pt. „Antyproliferacyjne działanie inhibitora czynnika transkrypcyjnego SOX18 w nie drobnokomórkowym raku płuc”

Pomimo dużego postępu we wczesnym rozpoznaniu choroby nowotworowej oraz zastosowaniu szeregu nowatorskich terapii przeciwnowotworowych, to nowotwory płuc ciągle stanowią duży problem medyczny. W przeciwieństwie do niemal wszystkich innych chorób nowotworowych, śmiertelność będąca efektem rozwoju raka płuc nadal jest bardzo wysoka, a postęp w leczeniu relatywnie niewielki.

Jedną z przyczyn niepowodzeń w leczeniu nowotworów płuc jest ich słabo poznana biologia. Badania prowadzone przez zespoły profesorów Piotra Dzięgła i Macieja Ugorskiego związane są od lat z odkrywaniem metod diagnostycznych choroby nowotworowej (poszukiwaniem molekularnych markerów nowotworzenia), poznawaniem funkcji fizjologicznych/patofizjologicznych szeregu białek oraz mikroRNA, których ekspresja i/lub modyfikacje potranslacyjne związane są z rozwojem nowotworów, a także próbami zahamowania rozwoju procesu nowotworowego.

Takim tematem badawczym jest także podjęta przez doktorantkę, Panią Olę Rodak, próba zahamowania aktywności transkrypcyjnej białka SOX18 przy pomocy związku Sm4.

Białko SOX18 należy do rodziny białek SOX odgrywają kluczową rolę w regulacji embriogenezy, ale także podczas procesów gojenia się ran i transformacji nowotworowej. Istnieje szereg doniesień literaturowych pokazujących, że białko SOX18 promuje karcynogenezę, a podwyższone stężenie tego białka w guzach płuc jest markerem złego rokowania. Co ciekawe, w komórkach nowotworów (Niedrobnokomórkowego Raka Płuc, NDRP), stopień metylacji promotora genu SOX18 jest wysoki, a więc poziom mRNA dla

SOX18 jest niski. Co więcej, w NDRP obserwuje się wysokie stężenie microMRA hamujących translację SOX18. Rola białka SOX18 w biologii komórki jest jeszcze ciekawsze jeżeli weźmiemy pod uwagę, że może ono występować w różnych formach oligomerycznych: może być monomerem – jak większość białek rodziny SOX, ale może także tworzyć dimery, które posiadają prawdopodobnie inną od monomerów funkcję biologiczną.

Cząsteczka, której wpływ na komórki raków płuc (i komórki kontrolne: fibroblasty nietransformowane nowotworowo) badała doktorantka był właśnie inhibitor dimeryzacji białka SOX18.

Doktorantka, stosując szereg technik biologii komórkowej i molekularnej pokazała (i opublikowała w czasopiśmie *Int. J. Mol. Sci.*), że zastosowanie inhibitora dimeryzacji białka SOX18 może mieć znaczenie terapeutyczne w leczeniu nowotworów, jako że cząsteczka Sm4:

- hamuje progresję cyklu komórkowego zatrzymując jego przebieg w fazie S,
- indukuje ekspresję białka p21 – inhibitora progresji cyklu komórkowego.

Doktorantka w ramach pracy nad wpływem Sm4 na komórki nowotworów płuc pokazała także, że działanie owej cząsteczki wpływa pośrednio (prawdopodobnie poprzez mechanizmy epigenetyczne) na poziom SOX7 i SOX17.

To bardzo ciekawe i wartościowe wyniki, które rodzą szereg pytań.

Wydaje się, że najważniejsze z nich dotyczą specyficzności inhibitora. Związek Sm4 jest cytotoksyczny dla komórek w stężeniach CC50 równych około 70-100 microM. Z punktu widzenia zastosowań terapeutycznych, to bardzo wysokie wartości. Czy Doktorantka (oraz Panowie Promotorzy) rozważali modyfikacje cząsteczki Sm4 w celu zwiększenie jej powinowactwa do SOX18?

Wartość CC50 dla komórek nietransformowanych nowotworowo (fibroblastów IMR-90) jest podobna, o ile nie mniejsza, niż dla komórek nowotworowych (LXF-289 i SK-MES-1).

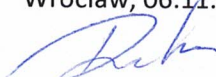
Z czego może wynikać tak wysoka wrażliwość komórek nietransformowanych? I czy Doktorantka ma pomysł, w jaki sposób zwiększyć wrażliwość tylko komórek nowotworowych na działanie Sm4?

Pytania powyższe pokazują, wg recenzenta, jak ciekawym tematem badawczym jest białko SOX18 i że problem wart jest jeszcze dogłębszych badań; w tym z wykorzystaniem analogów Sm4.

Ilość technik laboratoryjnych zastosowanych przez doktorantkę oraz wyczerpujący Wstęp i dogłębna dyskusja wyników pokazują, że Doktorantka nie tylko biegle opanowała metodologię badań biomedycznych, ale jest także ekspertem w temacie nowotworów płuc.

Na tej podstawie stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668) oraz stawiam wniosek o dopuszczenie Pan Olgi Rodak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wrocław, 06.11.2023



Prof. dr hab. Dariusz Rakus