



UNIwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Instytut Onkologii

Dyrektor: Prof. Zw. Dr Hab. N. Med. Rodryg Ramlau

ul. Szamarzewskiego 84  
60-569 Poznań

tel. 61 854 90 16; 854 90 40  
tel./ fax 61 851 04 90  
E-mail [katedraonkologii@ump.edu.pl](mailto:katedraonkologii@ump.edu.pl)

RECENZJA

MDI  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCIPLINY NAUKI MEDYCZNE  
Przewodniczący  
prof. dr hab. Agnieszka Halań

**rozprawy doktorskiej lek. wet. Olgi Rodak „Antyproliferacyjne działanie inhibitora czynnika transkrypcyjnego SOX18 w niedrobnokomórkowym raku płuc”**

Indywidualizacja leczenia chorych na nowotwory złośliwe jest jedyną drogą uzyskania dalszego postępu terapeutycznego. Możliwości wdrożenia terapii ukierunkowanej molekularnie doprowadziły do zmiany wielu standardów leczenia.

Najlepszym przykładem zastosowania przełomowych terapii uzależnionych od zaburzeń genetycznych jest niedrobnokomórkowy rak płuca. Zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej spowodowało na przestrzeni ostatniego dziesięciolecia zmiany postępowania w tej jednostce chorobowej.

Poszukiwanie kolejnych mutacji genów, a docelowo wdrożenie do codziennej praktyki klinicznej kolejnych leków ukierunkowanych molekularnie jest wyzwaniem chwili zmierzającym do prowadzenia spersonalizowanego leczenia naszych chorych z rozpoznaniem NDRP.

W związku z powyższym rozprawa doktorska lek. wet. Olgi Rodak wpisuje się w istotny sposób w trend obecnie prowadzonych badań naukowych w znaczących ośrodkach onkologicznych w Europie i na świecie.

Dysertacja obejmuje 93 strony tekstu, w tym streszczenie w języku polskim oraz angielskim. Wstęp zawiera szczegółowo przedstawione możliwości diagnostyczne raka płuca w korelacji ze skutecznością leczenia chorych na NDRP. Doktorantka podkreśliła przełomowy wpływ na postępowanie onkologiczne sekwencjonowania genomu komórek nowotworowych, jako standardowego elementu diagnostycznego w tej jednostce chorobowej.

Podkreśliła, z czym w pełni się zgadzam, że najistotniejszym wyzwaniem dla nowoczesnej biologii nowotworów i onkologii stała się dynamika transformacji nowotworowej w obrębie płuc.

W dalszej części doktorantka przedstawiła rolę czynników transkrypcyjnych w rozwoju i progresji nowotworów płuc, opisała czynniki transkrypcyjne z rodziny SOX z uwzględnieniem podgrupy czynników transkrypcyjnych SOXF, białka SOXF w karcenogenezie nabłonka oddechowego. Następnie opisała SOX218 jako

potencjonalnego czynnika stymulującego proliferację komórek nowotworowych. Na zakończenie wstępu przedstawiła inhibitor homodimeryzacji SOX18. Kończąc wstęp doktoranta zdefiniowała przeprowadzone badania w ramach rozprawy doktorskiej dotyczące antyproliferacyjnego potencjału inhibitora Sm4 oraz oceniła na poziomie molekularnym mechanizmy działania wywołane poprzez zastosowanie inhibitora Sm4 w hodowli linii komórkowych niedrobnokomórkowego raka płuca. Ten rozdział zakończyła spisem obejmującym 50 pozycji aktualnego piśmiennictwa prawidłowo uszeregowanego.

Rozprawa składa się z dwóch publikacji z łącznym IF = 12,175 i punktacją MNiSW 280. Obie prace zostały opublikowane w renomowanych czasopismach naukowych, co w sposób znaczący ułatwia ocenę rozprawy przez recenzenta, biorąc pod uwagę restrykcyjne kryteria kwalifikacji prac przyjętych do druku.

Pierwsza praca pogładowa opublikowana w czasopiśmie „Cancers” w roku 2021 pt.: „Current Landscape of Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Histological Classification, Targeted Therapies, and Immunotherapy” dotyczy aktualnego stanu wiedzy o NDRP. Doktorantka przedstawiła w niej szczegółowo sytuację epidemiologiczną, klasyfikację histopatologiczną, biologię rozwoju oraz heterogenność raka płuca. Podsumowała również informacje dotyczące aktualnych osiągnięć w zakresie badań molekularnych związanych z obecnie stosowanymi inhibitorami oraz przeciwciałami w leczeniu chorych na NDRP.

Druga praca oryginalna opublikowana w czasopiśmie “International Journal of Molecular Sciences” w roku 2023 pt. „Targeting SOX18 Transcription Factor Activity by Small-Molecule Inhibitor Sm4 in Non-Small Lung Cancer Cell Lines” dotyczy następujących założeń i celów pracy doktorskiej:

1. Określenie wskaźnika IC50 (stężenie hamujące w 50% funkcje życiowe komórek) inhibitora białka SOX18 – Sm4 w liniach komórkowych niedrobnokomórkowego raka płuca.
2. Określenie potencjału inhibitora Sm4 jako substancji antynowotworowej poprzez ocenę jego wpływu na cykl podziału komórkowego.
3. Określenie zmian ekspresji wybranych białek, które wynikają z zastosowania inhibitora Sm4 w liniach komórkowych, w tym białek regulujących proces podziału komórkowego.
4. Ocena odpowiedzi znanych elementów aparatu molekularnego, powiązanych z mechanizmami działania białka SOX18. Ewaluacja wpływu zahamowania aktywnego białka SOX18 na ekspresję genów i białek z grupy SOXF – SOX7 oraz SOX17.

W obu publikacjach doktorantka jest pierwszym autorem co w sposób jednoznaczny pokazuje jej wkład merytoryczny, a czasopisma o światowym zasięgu z istotnym współczynnikiem oddziaływania, w których zostały one opublikowane świadczą o ich wysokim poziomie naukowym.

Dzięki przeprowadzonym badaniom udało się doktorantce poznać mechanizmy molekularne wywołane hamowaniem aktywności czynnika transkrypcyjnego SOX18 w komórkach raka płuca.



Rozprawę doktorską kończy podsumowanie i 6 istotnych wniosków odpowiadających celom pracy:

1. Działanie cytostatyczne badanego związku jest zbliżone w obu badanych liniach komórkowych raka płuc.
2. Efekt antyproliferacyjny wynikający z zahamowania aktywności białka SOX18 nie jest spowodowany wzrostem ekspresji białek SOX7 lub SOX17.
3. Hamowanie aktywności SOX18 ma wpływ na nasilenie ekspresji genów SOX7 oraz SOX17, który prawdopodobnie w wyniku mechanizmów epigenetycznych, nie przekłada się na wzrost poziomu białek SOX7 i SOX17.
4. Inhibitor Sm4 powoduje istotne zahamowanie cyklu komórkowego poprzez zatrzymanie komórek nowotworowych w fazie S (replikacji), szczególnie linii gruczolakoraka płuc.
5. Stopień zahamowania cyklu komórkowego w czasie replikacji DNA różni się między badanymi podtypami raka płuc, co może wynikać z odmiennego wpływu zahamowania białka SOX18 na ekspresję cykliny A1.
6. Hamowanie aktywności białka SOX18 inhibitorem Sm4 wykazuje potencjał antyproliferacyjny w komórkach niedrobnokomórkowych raków płuc, poprzez indukcję ekspresji białka p21.

Doktorantka zdefiniowała, że powyższe wnioski mogą świadczyć o terapeutycznym potencjale inhibitora Sm4 w leczeniu niedrobnokomórkowych raków płuc. Wykazała, że dezaktywacja białka SOX18 inhibitorem Sm4 hamuje cykl życiowy herpeswirusa na etapie replikacji wirusowego genomu w komórce gospodarza, podobnie jak w przypadku DNA komórek nowotworowych badanych w pracy doktorskiej. Istotnym elementem przeprowadzonych badań jest pionierski charakter, który powinien być podstawą do ich kontynuowania.

Rozprawę kończą oświadczenia o współautorstwie osób wymienionych w publikacjach stanowiących podstawę pracy doktorskiej, opinia Komisji Bioetycznej oraz dorobek naukowy doktorantki.

Ważnym elementem w rozwoju naukowym doktorantki jest uczestnictwo w trzech projektach badawczych finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki, a w jednym z nich kierownictwo. Łączny dorobek doktorantki to współautorstwo w 8 publikacjach naukowych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym oraz prezentowanie na konferencjach naukowych 8 doniesień, w których była pierwszym autorem.

Podsumowując według mojej oceny rozprawa doktorska lek. wet. Olgi Rodak posiada istotną wartość naukową, która może zostać wykorzystana w praktyce klinicznej i stanowić podstawy do prowadzenia dalszych badań zmierzających do poszerzenia standardów leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych na NDRP, a czasopisma, w których zostały opublikowane prace stanowiące rozprawę doktorską świadczą jednoznacznie o jej wysokim poziomie zarówno merytorycznym jak i naukowym.

Moja ogólna ocena rozprawy doktorskiej jest wysoce pozytywna, 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).



Wnoszę zatem do Rady Dyscypliny Nauki Medycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. wet. Olgi Rodak do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej poddanej mojej ocenie.

Prof. zw. dr hab. n. med. Rodryg Ramlau

Poznań, 06 listopada 2023r.

  
Prof. zw. dr hab. n. med. Rodryg Ramlau  
specjalista chemioterapii nowotworów  
onkolog kliniczny

