

Prof. dr hab. n. med. Jacek Malejczyk
Katedra i Zakład Histologii i Embriologii
Centrum Biostruktury
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Chałubińskiego 5, 02-004 Warszawa
tel.: 601 342 781
jacek.malejczyk@wum.edu.pl

**OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ LEK. WET. OLGI RODAK PT. „ANTYPROLIFERACYJNE
DZIAŁANIE INHIBITORA CZYNNIKA TRANSKRYPCYJNEGO SOX18 W
NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKU PŁUC.”**

Przedstawiona mi do oceny rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu lek. wet. Olgi Rodak dotyczy ciągle słabo poznanego, aczkolwiek niezwykle ważnego zagadnienia jakim jest rola czynników transkrypcyjnych w patogenezie nowotworów i możliwość zastosowania ich inhibitorów w kontroli wzrostu komórek i terapii przeciwnowotworowej. Głównym celem pracy było badanie wpływu Sm4, inhibitora czynnika transkrypcyjnego SOX18 na regulację cyklu komórkowego w liniach nowotworowych wywodzących się z nie drobnokomórkowego raka płuc. Tematyka ta jest bardzo aktualna i ma istotne znaczenie poznawcze i kliniczne, tym bardziej że nowotwory płuc stanowią ciągle poważny problem terapeutyczny i społeczny.

Rozprawa została przygotowana w formie spójnego zbioru dwóch artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych. Taka forma przedstawienia pracy doktorskiej jest zgodna z ustawą o stopniach naukowych i tytule naukowym i nie budzi najmniejszej wątpliwości. Rozprawa ma charakter tak zwanej „spinki”, w skład której wchodzi wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską Kandydatki, streszczenie w języku polskim i angielskim, dziesięciostronicowy wstęp z piśmiennictwem, założenia i cele pracy doktorskiej, pełnotekstowe kopie publikacji oraz podsumowanie i wnioski. Całość jest uzupełniona załącznikami zawierającymi oświadczenia współautorów publikacji dotyczących ich udziału w

przygotowaniu prac i zgody na ich wykorzystanie w niniejszej rozprawie doktorskiej, opinię komisji bioetycznej oraz podsumowanie dorobku naukowego Kandydatki.

Badania naukowe stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej lek. wet. Olgi Rodak zostały wykonane w Zakładzie Histologii i Embriologii Katedry Morfologii i Embriologii Człowieka pod kierunkiem Prof. Prof. Piotra Dzięgiela i Macieja Ugorskiego.

Na rozprawę lek. wet. Olgi Rodak składają się dwie publikacje:

1. Olga Rodak, Manuel David Peris-Diaz, Mateusz Olbromski, Marzenna Podhorska-Okołów, Piotr Dzięgiel. Current landscape of non-small cell lung cancer: Epidemiology, histological classification, targeted therapies, and immunotherapy. *Cancers* 13 (18): 4705, Sep. 20, 2021; doi: 10.3390/cancers13184705.
2. Olga Rodak, Monika Mrozowska, Agnieszka Rusak, Agnieszka Gomułkiewicz, Aleksandra Piotrowska, Mateusz Olbromski, Marzenna Podhorska-Okołów, Maciej Ugorski, Piotr Dzięgiel. Targeting SOX18 transcription factor activity by small-molecule inhibitor Sm4 in non-small lung cancer cell lines. *Int. J. Mol. Sci.* 24 (14): 11316, Sep 20, 2021; doi: 10.3390/ijms241411316.

Pierwsza publikacja ma charakter pracy przeglądowej druga zaś jest pracą oryginalną. Obie prace zostały opublikowane w czasopismach z listy JCR. Łączny impact factor (IF) publikacji wynosi 12,175. Liczba punktów MNiSW wynosi natomiast 280. Wszyscy współautorzy wyżej wymienionych publikacji złożyli oświadczenia o swoim wkładzie w pracę. Na podstawie tych oświadczeń mogę stwierdzić, że lek. wet. Olga Rodak miała bardzo duży, wiodący wkład w wykonanie badań i przygotowanie manuskryptów prac i tym samym uznaję przedstawione publikacje za jej własne, oryginalne osiągnięcie, uprawniające ją do ubiegania się o stopień doktora.

Pierwsza praca opublikowana w *Cancers* jest doskonałym, szerokim podsumowaniem dotychczasowej, najnowszej wiedzy o epidemiologii i klasyfikacji histopatologicznej z uwzględnieniem genetycznej i molekularnej heterogenności raków niedrobnokomórkowych płuc i znaczenia tej wiedzy w poszukiwaniu nowych, celowanych metod terapii. Opisując potencjalne cele terapeutyczne Doktorantka przedstawiła wszystkie znane szlaki sygnałowe oraz kluczowe białka mające znaczenie w patogenezie tego typu nowotworów ze szczególnym

uwzględnieniem roli mutacji i ich znaczenia w kontekście ich biologii i terapii. Na uwagę zasługuje również opis możliwości zastosowania immunoterapii z uwzględnieniem inhibitorów cząsteczek kontrolujących indukcję odpowiedzi odpornościowej takich jak cząsteczki PD1, CTLA4 i ich ligandy. Dodam jeszcze, że praca jest świetnie ilustrowana kolorowymi, przejrzystymi rycinami, a wiedza na temat najnowszych metod terapii jest podsumowana w tabelach.

Bardzo wysoko oceniam powyższą publikację. W mojej opinii stanowi ona istotną pozycję w aktualnym piśmiennictwie dotyczącym biologii i terapii niedrobnokomórkowych raków płuc. Na poparcie dodam, że do dnia sporządzenia niniejszej opinii, według bazy Web of Science, praca ta była cytowana już 57 razy.

Dругa publikacja jest pracą oryginalną opublikowaną w International Journal of Molecular Sciences. Dotyczy ona bardzo ciekawego aspektu terapii przeciwnowotworowych związanego z potencjalnym zastosowaniem inhibitorów czynników transkrypcyjnych odgrywających kluczową rolę w patogenezie komórek raka. W tym przypadku zainteresowanie Doktorantki skupiło się na drobnocząsteczkowym inhibitorze Sm4 specyficznie hamującym aktywność czynnika transkrypcyjnego SOX18. Czynnika SOX18 odgrywa istotną rolę w patogenezie niedrobnokomórkowych raków płuc stąd wybór jego inhibitora jest w pełni uzasadniony o czym można się przekonać po lekturze wstępu do pracy. Badania przeprowadzono na dwóch liniach komórek niedrobnokomórkowego raka płuc i fibroblastach płucnych. Dodatkowo analizowano materiał tkankowy z guzów w płuc.

Celem pracy było:

1. Określenie IC50 Sm4 w badanych liniach komórkowych
2. Określenie potencjału Sm4 jako cząsteczki o działaniu antynowotworowych poprzez ocenę jej wpływu na cykl komórkowy.
3. Określenie wpływu Sm4 na ekspresję wybranych białek związanych z proliferacją komórek nowotworowych.
4. Oceną wpływu zahamowania aktywności SOX18 na związane z nim szlaki sygnałowe oraz inne białka z rodziny SOX.

W serii dobrze zaplanowanych eksperymentów Doktorantka dowiodła, że Sm4 hamuje proliferację badanych linii komórkowych niedrobnokomórkowego raka płuc zatrzymując komórki w fazie S cyklu. Stopień zahamowania zależy od typu guza co Doktorantka tłumaczy odmiennym wpływem na ekspresję cykliny A1. Efekt antyproliferacyjny nie jest spowodowany zwiększoną ekspresją SOX7 i SOX17, może mieć natomiast związek z indukcją ekspresji P21. Na podstawie tych wyników Doktorantka sugeruje, że Sm4 ma potencjał terapeutyczny w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuc. Sugestia ta jest uzasadniona, chociaż jak zauważa Doktorantka potwierdzenie tej tezy wymaga dalszych badań z użyciem innych modeli eksperymentalnych i klinicznych.

Podsumowując, powyższa praca jest ciekawym i nowatorskim osiągnięciem wartym zainteresowania, szczególnie ze strony onkologów klinicystów zajmujących się terapią raków płuc.

Wyniki prac, które składają się na niniejszą rozprawę zostały wcześniej zrecenzowane i opublikowane w renomowanych, międzynarodowych czasopismach. W pewnym sensie zwalnia to mnie od obowiązku szczegółowego recenzowania założeń prac, poprawności ich metodyki oraz uzyskanych wyników i sposobu ich interpretacji. Od siebie mogę jedynie dodać, że badania przeprowadzone zostały bardzo rzetelnie i poprawnie. Na uwagę zasługuje bogata metodyka oparta o nowoczesne techniki badawcze. Obie publikacje są bardzo dobrze napisane. Pierwsza z nich stanowi logiczny wstęp wprowadzający czytelnika rozprawy w zagadnienia i problemy związane z niedrobnokomórkowym rakiem płuc. Druga zaś doskonale odpowiada na palące potrzeby poszukiwania nowych, celowanych metod terapii.

Forma przedstawiania rozprawy doktorskiej w formie „spinki” wcześniej opublikowanych prac jest przyjętym i rozpowszechnionym rozwiązaniem. W mojej opinii ma ono swoje dobre i złe strony, nie ulega jednak najmniejszej wątpliwości, że wcześniejsze opublikowanie wyników jest dobrą formą weryfikacji ich poziomu naukowego. Dlatego też rozprawa doktorska w postaci opublikowanych prac jest z zasady wartościowa i zasługuje na uznanie.

Podsumowując, przedstawiona mi dysertacja spełnia ustawowe wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu określone w art. 187 ustawy

z dnia 20 lipca 2018 Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (tekst jednolity: Dz. U. z 2022 r. poz. 574 ze zmianami). Doktorantka wykazała się dużą erudycją i umiejętnością przygotowania pracy naukowej oraz posiada bogaty warsztat badawczy oparty na bardzo nowoczesnej metodologii badań doświadczalnych. Uważam, że Doktorantka osiągnęła stopień dojrzałości naukowej uprawniający ją o ubieganie się o stopień doktora i w związku z tym wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. wet. Olgi Rodak do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie mając na uwadze fakt, że rozprawa i przedstawione w niej wyniki są oryginalne, mają wysoki poziom merytoryczny i wnoszą wiele nowych informacji do wiedzy na temat patogenezы i potencjalnych, nowych metod terapii niedrobnokomórkowego raka płuc oraz że rozprawa ta jest zbiorem prac opublikowanych w dobrych czasopismach o zasięgu międzynarodowym wnoszę również o nadanie lek. wet. Oldze Rodak stopnia doktora z wyróżnieniem.

Warszawa, 09/11/2023

Jacek Malejczyk