

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

Wrocław, 05.12.2023

OCENA

0707
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA WYŚCISZONA NAUKI MEDYCZNE
Prof. Halon
prof. dr hab. Agnieszka Halon

**Rozprawy doktorskiej Pani Ewy Kątnik
pt. „Rola ekspresji BCL11A w niedrobnokomórkowych rakach płuc
oraz rakach gruczołu piersiowego”**

Nowotwory płuc stanowią ciągle najpoważniejszy problem zdrowotny w zakresie onkologii: jest on na pierwszym miejscu wśród nowotworów powodujących śmierć mężczyzn oraz na drugim miejscu wśród kobiet.

Rak gruczołu piersiowego jest najczęściej diagnozowanym nowotworem wśród kobiet na świecie.

Pomimo postępów w rozwoju terapii obu typów nowotworów, ich skuteczność z dużej mierze zależy od wczesnego ich wykrycia oraz precyzyjnego określenia ich podtypu. Tak więc poszukiwanie wiarygodnego markera pozwalającego zarówno na szybkie wykrycie nowotworu, jak i określenie jego typu są kluczem do skutecznej terapii raka.

Zespół kierowany przez Pana profesora Piotra Dzięgła z sukcesami prowadzi badania w zakresie odkrywania markerów różnych nowotworów oraz poznawaniem funkcji fizjologicznych/patofizjologicznych owych nowoodkrytych cząsteczek markerowych (białek oraz różnych typów RNA).

Jednym z potencjalnych markerów, czynników zaangażowanych w proces nowotworzenia jest białko pełniące rolę czynnika transkrypcyjnego - BCL11A (B-Cell Leukemia/Lymphoma 11A), którego wysoką ekspresję pokazano nie tylko w limfocytach B, ale także w takich komórkach nowotworowych jak komórki raka prostaty i raka jelita grubego oraz w białaczkach B-komórkowych. Badania prowadzone z wykorzystaniem próbek raków płuc są kontrowersyjne: część badaczy obserwowała wzrost poziomu tego białka w komórkach niedrobnokomórkowego raka płuc (NSCLC) – raka który stanowi 80% przypadków wszystkich

nowotworów płuc; część badaczy nie obserwowała. W raku piersi, pomimo nielicznych badań, rola BCL11A wydaje się bardziej jednoznaczna – promuje on przejście epitelialno-mezenchymalne oraz hamuje potencjał tumorogenny linii komórkowych raków piersi.

Tak więc zadaniem jakie postawiono przed Doktorantką było określenie lokalizacji i poziomu ekspresji BCL11A w guzach niedrobnokomórkowego raka płuc i guzach raka gruczołu piersiowego oraz w odpowiednich tkankach niezmiennych nowotworowa (tkance płuc i mastopatiach).

Wyniki związane z powyższymi badaniami zostały opublikowane w dwóch pracach doświadczalnych opublikowanych w renomowanych czasopismach (BCL11A expression in non-small cell lung cancers. *International Journal of Molecular Sciences* 2023; BCL11A expression in breast cancer. *Current Issues in Molecular Biology* 2023) i stanowią one podstawę rozprawy doktorskiej Pani Ewy Kątnik. W skład rozprawy doktorskiej wchodzi także praca przeglądowa podsumowująca wiedzę literaturową na temat białka BCL11A.

W swoich badaniach Doktorantka zbadała poziom ekspresji mRNA i białka BCL11A w preparatach niedrobnokomórkowego raka płuc oraz w komórkach linii NCI-H1703 i A549 (są to linie niedrobnokomórkowego raka płuc) i IMR-90 (prawidłowe fibroblasty). Określiła Ona także poziom białka Ki-67 (marker proliferacji komórek) oraz Slug, Snail i Twist (markery przejścia epitelialno-mezenchymalnego). Pomimo zaobserwowania istotnych różnic w poziomie ekspresji i wewnątrzkomórkowej lokalizacji białka BCL11A w tkance nowotworowej w stosunku do tkanki zdrowej, to nie odnotowano wpływu tego zjawiska na całkowity czas przeżycia pacjentów z NSCLC.

Badania z wykorzystaniem linii komórkowych potwierdziły, że mogą być one dobrym modelem do badań biologii raka niedrobnokomórkowego płuc: komórki NCI-H1703 raka płaskonabłonkowego, a komórki A549 – gruczolakoraka.

Badając raka gruczołu piersiowego, Doktorantka zaobserwowała wyższy poziom ekspresji białka BCL11A w komórkach guzów w porównaniu do mastopatii oraz cytoplazmatyczną lokalizację badanego białka. Jest to więc sytuacja podobna do tej, jaką Doktorantka obserwowała badając próbki raka płaskonabłonkowego płuc oraz komórki linii NCI-H1703. Doktorantka nie obserwowała jednak w raku piersi wzrostu ilości mRNA dla BCL11A, co rodzi pytania o mechanizmy wzrostu ilości białka. Czy może się to wiązać ze zwiększoną stabilnością białka BCL11A? A jeżeli tak, to jakiego typu mechanizmy mogą w tym uczestniczyć?

Co ciekawe, pomimo wyższej ekspresji w rakach piersi, to poziom owej ekspresji BCL11A w próbkach raka piersi był ujemnie skorelowany ze stopniem złośliwości histologicznej oraz z wielkością guza pierwotnego.

Doświadczenia z wykorzystaniem linii komórkowych raka piersi pokazały, że najwyższą ekspresję białka BCL11A obserwuje się w komórkach MCF-7 ("o stopniu złośliwości G1"), niższą w SK-BR-3 (G2), ale w obu przypadkach jest ona wyższa niż w komórkach linii wywodzącej się z mastopatii (MCF-10A). W przeciwieństwie do badań z wykorzystaniem próbek pobranych od pacjentów, Doktorantka obserwowała jednak różnice w poziomie mRNA dla BCL11A: wysoką ekspresję w liniach SK-BR-3 i MDAMB-468 (o najniższym poziomie białka BCL11A), niższą natomiast w liniach MCF-7 (o najwyższym poziomie białka) i MDA-MB-231. Czy Doktorantka potrafi wyjaśnić skąd tak ciekawe różnice pomiędzy ekspresją mRNA i poziomami białka BCL11A w poszczególnych liniach komórkowych?

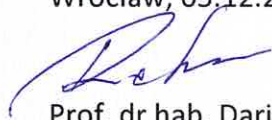
Wyniki przedstawione, a wcześniej opublikowane w czasopiśmie z listy filadelfijskiej, przez Doktorantkę pokazały skomplikowaną i niejednoznaczną rolę białka BCL11A w biologii nowotworów. Białko BCL11A może mieć związek zarówno z proliferacją komórek nowotworowych, jak i zmianą ich biologii na bardziej sprzyjającą progresji nowotworu. Pełnienie zgoła odmiennej roli w różnych nowotworach (ich typach i podtypach) przez czynnik transkrypcyjny wydaje się mało prawdopodobne, tak więc kluczowym jest – co zauważa Doktorantka – zbadanie interakcji białka BCL11A z jego znanymi i jeszcze nie odkrytymi partnerami oraz precyzyjne pomiary jego ilości i modyfikacji potranslacyjnych w różnych oknach czasowych rozwoju choroby nowotworowej.

Uważam, że badania przeprowadzone przez Doktorantkę dostarczają bardzo ciekawych i cennych obserwacji i nie mam wątpliwości, że odkrycia dokonane przez nią wnoszą nie tylko istotną wiedzę związaną z poszukiwaniem markerów nowotworzenia, ale mogą także być związane z odkryciem ważnych mechanizmów molekularnych leżących u podstawy rozwoju choroby nowotworowej.

Na tej podstawie 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 Ewy Kątnik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie zwracam się do Rady Naukowej Dyscypliny z propozycją nagrodzenia
rozprawy.

Wrocław, 05.12.2023



Prof. dr hab. Dariusz Rakus