



## WYDZIAŁ NAUK BIOLOGICZNYCH

## ZAKŁADY WNB

## ZAKŁAD FIZJOLOGII I NEUROBIOLOGII MOLEKULARNEJ

ul. H. Sienkiewicza 21

50-335 Wrocław

tel. +48 71 375 40 56 | +48 71 375 40 53

zfm@uwr.edu.pl | www.uni.wroc.pl

22-11-2024

22-11-2024

wpł. dnia 22-11-2024

L. dz. RN-BM/ 1736

Uniwersytet Medyczny  
we WrocławiuRPW/21436/2024 P  
Data: 2024-11-20Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE  
Przewodniczący

prof. dr hab. Joanna Maj

Wrocław, 18.11.2024

dr hab. Agnieszka Gizak, prof. UWr

## OCENA

## Rozprawy doktorskiej lek. Tomasza Górnickiego

## pt. Rola białka RBMS3 w raku gruczołu piersiowego

Rak gruczołu piersiowego to jeden z najczęściej diagnozowanych nowotworów na świecie. Mimo intensywnych badań, których celem jest zdobycie wiedzy umożliwiającej szybsze postawienie trafnej diagnozy oraz wskazania najlepszej terapii, jest to ciągle nowotwór zbierający corocznie obfite śmiertelne żniwo.

Zespół kierowany przez Pana profesora Piotra Dziegiela od lat prowadzi poszukiwania nowych białek-markerów diagnostycznych oraz celów terapii przeciwnowotworowych. Pod opieką promotorską Pana profesora oraz Pani dr. inż. Agnieszki Rusak lekarz Tomasz Górnicki skierował swoją uwagę na białko RBMS 3 i podjął się ambitnego zadania mającego na celu zbadanie potencjału rokowniczego oraz określenie znaczenia poziomu ekspresji tego białka w progresji raka gruczołu piersiowego. RBMS 3 (RNA-binding motif single-stranded interacting protein 3) bierze udział w regulacji wielu procesów fizjologicznych oraz patologicznych, w tym w przejściu epithelialno-mezenchymalnym (EMT) i w rozwoju pewnych guzów litych. Wydaje się też – choć dane literaturowe na ten temat są skąpe – że może istnieć związek między poziomem tego białka w komórce a rozwojem raka gruczołu piersiowego.

Zatem pierwszym krokiem lek. Tomasza Górnickiego było usystematyzowanie bieżącego stanu wiedzy na temat roli RBMS 3 w procesach komórkowych, ze szczególnym uwzględnieniem rozwoju nowotworów litych. W tym celu dokonał przeszukania 4 dużych baz danych naukowych wg. ściśle zdefiniowanych kryteriów, co ostatecznie pozwoliło mu wyłonić 64 artykuły do dalszej analizy. Wyniki tej analizy zostały opublikowane w czasopiśmie International Journal of Molecular Sciences (IF 5,6; 140 punktów ministerialnych). Wnioski: RBMS3 wydaje się modulować fizjologię komórki głównie poprzez wpływ na stabilność miRNA, aktywność szlaku Wnt/ $\beta$ -katenina oraz czynników transkrypcyjnych zaangażowanych w EMT. Jednak ciągle brakuje informacji na temat dokładnych mechanizmów tego działania, jak i mechanizmów odpowiedzialnych za regulację aktywności supresorowej RBMS3.

W kolejnym kroku swojej pracy Doktorant skupił się na badaniach na materiale klinicznym pochodzącym od niemal 500 pacjentek z inwazyjnym przewodowym rakiem

**WYDZIAŁ NAUK BIOLOGICZNYCH****ZAKŁADY WNB****ZAKŁAD FIZJOLOGII I NEUROBIOLOGII MOLEKULARNEJ**

ul. H. Sienkiewicza 21

50-335 Wrocław

tel. +48 71 375 40 56 | +48 71 375 40 53

zfnm@uwr.edu.pl | www.uni.wroc.pl

gruczołu piersiowego oraz na liniach komórkowych – modelach podtypów molekularnych tego raka. Najważniejsze wnioski tych badań brzmią:

- Ekspresja białka RBMS 3 jest istotnie niższa w tkankach rakach niż w tkankach kontrolnych;
- Ekspresja RBMS 3 w komórkach nowotworowych jest dodatnio skorelowana z dodatnim statusem receptora HER-2 oraz receptora estrogenowego. Co więcej, ekspresja ta obejmuje też podścielisko raka, a jej poziom jest tam istotnie wyższy niż w raku i w przypadkach kontrolnych;
- Poziom ekspresji RBMS 3 w podścielisku jest istotnie niższy w potrójnie negatywnym raku piersi w porównaniu do pozostałych podtypów tego raka;
- W liniach komórkowych zaobserwowano istotnie wyższy poziom mRNA oraz białka RBMS 3 w najbardziej agresywnych podtypach raka gruczołu.

Wreszcie ostatnia publikacja zawiera wyniki badań będące kontynuacją powyższych badań, a dotyczących roli białka RBMS 3 w najbardziej agresywnych podtypach raka (HER-2 dodatnim oraz potrójnie negatywnym, TNBC) – zarówno w materiale klinicznym jak i w modelach komórkowych z nadekspresją/wyciszeniem białka RBMS 3. Wyciągnięte wnioski:

- Poziom ekspresji RBMS 3 jest dodatnio skorelowany z ekspresją pewnych markerów EMT w tkankach raka gruczołu piersiowego;
- Korelację taką obserwuje się też w komórkach w TNBC (choć dotyczy ona innych markerów EMT), natomiast brak istotnych korelacji w komórkach HER-2 dodatnich;
- O ile w modelu TNBC nadekspresji i wyciszeniu RBMS 3 towarzyszył odpowiednio wzrost i spadek ekspresji markerów EMT (zaobserwowano również wpływ na zdolności migracyjne komórek), to w komórkach HER-2 dodatnich obserwowano odwrotną zależność.

Powyższe wyniki zostały opublikowane w dwóch pracach badawczych, w czasopismach International Journal of Molecular Sciences oraz Cells (IF w roku publikacji 4.9 oraz 5.1) – obie za 140 punktów ministerialnych. Oznacza to, że podlegały rygorystycznej ocenie zarówno merytorycznej, jak i technicznej recenzentów zagranicznych.

W trakcie realizacji badań Doktorant opanował szereg technik biologii molekularnej i komórkowej, profesjonalnie planując kolejne etapy badań, wykazując biegłość w zakresie praktycznym jak i teoretycznym – podczas dyskusji zdobytych wyników w świetle istniejącej wiedzy naukowej w publikacjach oraz podczas klarownego ich przedstawienia w

**WYDZIAŁ NAUK BIOLOGICZNYCH****ZAKŁADY WNB****ZAKŁAD FIZJOLOGII I NEUROBIOLOGII MOLEKULARNEJ**

ul. H. Sienkiewicza 21

50-335 Wrocław

tel. +48 71 375 40 56 | +48 71 375 40 53

zfnm@uwr.edu.pl | www.uni.wroc.pl

Podsumowaniu wyników (rozdział 5.4 Rozprawy Doktorskiej).

Uzyskane wyniki wskazują na bardzo złożoną rolę białka RBMS 3 w procesie nowotworzenia: wydaje się, że w zależności od kontekstu molekularnego, czyli od podtypu przewodowego raka gruczołu piersiowego, a także od warunków panujących w mikrośrodowisku guza, może ono promować lub hamować EMT. Niemniej jednak RBMS 3 wydaje się być nowym kandydatem na marker diagnostyczny i prognostyczny raka gruczołu piersiowego.

Nie mam żadnej wątpliwości, że lek. Tomasz Górnicki spełnił wszelkie kryteria niezbędne do uzyskania stopnia doktora.

Stwierdzam zatem, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w Art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz. U. 2018 poz. 1668) oraz stawiam wniosek o dopuszczenie Pana Tomasza Górnickiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

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

Dr hab. Agnieszka Gizak, prof. UWr

