



## KATEDRA I KLINIKA ONKOLOGII

KIEROWNIK: PROF. ZW. DR HAB. N. MED. RODRYG RAMLAU

ul. Szamarzewskiego 84  
60-569 Poznańtel. 61 854 90 16; 854 90 40  
tel./ fax 61 851 04 90  
E-mail [katedraonkologii@ump.edu.pl](mailto:katedraonkologii@ump.edu.pl)

## OCENA

VIDI:  
Uniwersytet Medyczny w Wrocławiu  
RADA DYSCIPLINY NAUK MEDYCZNYCH  
Przewodniczący  
prof. dr hab. Agnieszka Halon

**rozprawy doktorskiej lek. Jędrzeja Grzegorzówki „Rola ekspresji tesminy w raku niedrobnokomórkowym płuc”**

Poszukiwanie nowych możliwości personalizacji leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca jest cały czas wyzwaniem chwili. Ostatnie lata pokazały jak w istotny sposób potrafimy zmienić standard leczenia chorych z tym rozpoznaniem, uwzględniając leczenie ukierunkowane molekularnie oraz immunoterapię. Pomimo to pozostaje cały czas grupa chorych na zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego, w której stosowane leczenie nie przynosi oczekiwanego efektu. Możliwości poszerzenia diagnostyki poprzez poznanie mechanizmów biologicznych związanych z rozwojem raka płuca stwarza dodatkowe szanse na spersonalizowanie leczenia onkologicznego. W konsekwencji daje to potencjał poprawy wyników odległych, a w szczególności zwiększenia odsetka odpowiedzi terapeutycznych oraz wydłużenie czasu przeżycia naszych chorych.

Przedstawiona do mojej oceny rozprawa doktorska jest istotnym elementem w poszukiwaniu dróg postępu w diagnostyce chorych na NDRP. Badania nad rolą ekspresji tesminy w przebiegu wspomnianej jednostki chorobowej są znaczącym elementem poznawczym, który może wnieść niebagatelne zmiany w postępowaniu diagnostycznym u chorych na NDRP.

Rozprawa doktorska powstała w wyniku realizacji projektu badawczego finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki, co podnosi wydatnie jej wartość.

Główny cel jaki postawił sobie doktorant to wykazanie, że podwyższona ekspresja tesminy występująca w komórkach nowotworowych NDRP może mieć wpływ na zawansowanie choroby i może być negatywnym czynnikiem rokowniczym w tej grupie chorych. Doktorant dokonał szczegółowej analizy ekspresji tesminy na progresję niedrobnokomórkowego raka płuca.

Tesmina jest dotychczas mało poznanym białkiem które występuje przede wszystkim w cytoplazmie komórek germinalnych i przemieszcza się do jądra komórkowego w fazie G2/M podziału mejotycznego. W piśmiennictwie dotychczas ukazały się jedynie prace związane z analizą polimorfizmów pojedynczego nukleotydu genu kodującego tesminę

w takich nowotworach jak rak żołądka, gruczołu krokowego i przewlekłej białaczki limfatycznej.

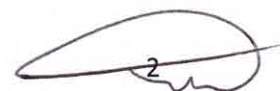
Rozprawa składa się z jednej pracy poglądowej i dwóch prac oryginalnych. W każdej z nich doktorant jest pierwszym autorem. Co zasługuje na wysoką ocenę to fakt opublikowania wszystkich prac w czasopismach ze współczynnikiem oddziaływania a ich łączny IF wynosi 6. 606. Dokonanie niezależnych recenzji przed ich opublikowaniem w tak renomowanych czasopismach świadczy o ich wysokim poziomie i uznanej wartości naukowej.

W pierwszej publikacji zatytułowanej „Rola tesminy w fizjologii i patogenezie człowieka” autor przedstawił aktualny przegląd piśmiennictwa dotyczący informacji na temat związku tesminy z różnymi procesami chorobowymi u człowieka, w tym wpływu na rozwój choroby nowotworowej. Na uwagę zasługuje stwierdzenie autora, że w literaturze przed publikacją swoich prac nie opisano roli tego białka w chorobie nowotworowej w tym w NDRP.

W pierwszej oryginalnej pracy „Expression of tesmin (MTL5) in non-small cell lung cancer: A preliminary study”, autor określa lokalizację i nasilenie ekspresji tesminy w NDRP w zarówno w materiale klinicznym jak i liniach komórkowych z wykorzystaniem metody immunohistochemicznej i immunofluorescencyjnej. Autor porównał ekspresję tesminy w niedrobnokomórkowym raku płuca oraz w tkance płuc niezmienionej nowotworowo na poziomie mRNA i białka. Doktorant wykorzystał metody real time qPCR, immunohistochemię oraz western blot. Potwierdził w tej pracy jądrowo-cytoplazmatyczną ekspresję tesminy, która dominowała w niedrobnokomórkowym raku płuca. Potwierdził to w badaniach in vitro na liniach komórkowych NDRP oraz prawidłowych fibroblastach płucnych. Wykazał, bardzo istotną cechę tego białka, że krótszy czas przeżycia chorych na NRDP jest związany z wysoką ekspresją tesminy.

Najistotniejsza z punktu widzenia naukowego jest eksperymentalna publikacja pod tytułem „Role of tesmin expression in non-small cell lung cancer”. Dotyczyła ona związku wyższej ekspresji tesminy z większym nasileniem markerów proliferacji komórkowej MCM5 oraz MCM7 na poziomie mRNA oraz białka. Doktorant po raz pierwszy w piśmiennictwie wykazał stymulujący wpływ nasilonej ekspresji tesminy na proces proliferacji komórkowej w niedrobnokomórkowym raku płuca.

W opublikowanych badaniach doktorant udowodnił, że wyższa ekspresja tesminy na poziomie mRNA oraz białka w komórkach niedrobnokomórkowego raka płuca w porównaniu do kontroli sugeruje rolę badanego białka w procesie karcynogenezy tego nowotworu. Zdefiniował również dodatnie korelacje ekspresji tesminy z markerami proliferacji komórkowej: Ki-67, MCM5 oraz MCM7 w niedrobnokomórkowym raku płuca. Zdefiniował, że obniżona ekspresja MCM5 i MCM7 i mniejszy odsetek komórek w fazie G2 cyklu komórkowego linii komórkowej NCI-H1703 z wyciszoną ekspresją tesminy w porównaniu do kontroli sugerują stymulujący wpływ tesminy na proces proliferacji komórek na niedrobnokomórkowego raka płuca.



Istotnym z punktu widzenia diagnostyki było podkreślenie, że różnica w nasileniu jądrowej i cytoplazmatycznej ekspresji tesminy (badanej metodą immunohistochemiczną), w zależności od podtypu histologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca (raka płaskonabłonkowego i gruczoloraka) sugeruje zróżnicowaną regulację ekspresji tesminy w podtypach tego nowotworu.

Z punktu widzenia klinicznego najistotniejszym wnioskiem wynikającym z rozprawy jest stwierdzenie, że wyższa ekspresja tesminy na poziomie mRNA i białka w przypadkach niedrobnokomórkowego raka płuca o krótszym czasie przeżycia wskazuje na negatywną wartość rokowniczą wysokiej ekspresji tesminy w tym nowotworze.

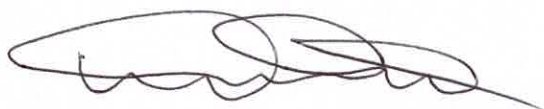
Przedstawione wyniki badań pozwalają wnioskować o możliwościach wykorzystania tesminy jako markera rokowniczego, a co najistotniejsze dla klinicysty jako potencjalnego punktu uchwytu dla zindywidualizowanego leczenia ukierunkowanego molekularnie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.

Zaprezentowany cykl prac pokazuje w sposób jednoznaczny kierunek kontynuowania badań nad wykorzystaniem tesminy w diagnostyce i leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.

Podsumowując, przedstawiona do mojej oceny rozprawa doktorska lek. Jędrzeja Grzegorzówki posiada istotną wartość naukową, która może zostać wykorzystana w praktyce klinicznej i stanowić podstawy do prowadzenia dalszych badań nad rolą ekspresji tesminy u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Doktorant wykazał się umiejętnością krytycznego myślenia, prawidłowego wyciągania wniosków oraz prowadzenia badań naukowych na wysokim poziomie, co zaowocowało publikacjami w recenzowanych czasopismach.

Moja ogólna ocena rozprawy doktorskiej jest wysoce pozytywna, spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (DZ. U. nr 65, poz. 595, z późn. zm.).

Wnoszę zatem do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Jędrzeja Grzegorzówki do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz wnioskuję o wyróżnienie ocenionej przeze mnie rozprawy doktorskiej.



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

Poznań, 09 sierpień 2021r