

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

Wrocław, 15.07.2021

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpł. dnia	19-07-2021
L. dz. RN-BM/	1353/2021

OCENA

Rozprawy doktorskiej Pana Jędrzeja Grzegorzka pt. „Rola ekspresji tesminy w raku niedrobnokomórkowym płuc”

Pomimo gwałtownego medycyny i opracowania szeregu różnorodnych terapii przeciwnowotworowych, to nowotwory płuc ciągle stanowią duży problem medyczny. Problem, który w przeciwieństwie do niemal wszystkich innych chorób nowotworowych nie ulega zmniejszeniu, a wręcz odwrotnie – narasta, jako że ilość przypadków zachorowań i zgonów na nowotwory płuc w wielu krajach zwiększa się.

Jedną z przyczyn niepowodzeń w leczeniu nowotworów płuc jest ich słabo poznana biologia. Badania prowadzone od wielu lat przez zespół profesora Piotra Dziegła dotyczą zagadnień związanych z odkrywaniem markerów nowotworów oraz poznawaniem funkcji fizjologicznych/patofizjologicznych szeregu białek i mikroRNA, których ekspresja i/lub modyfikacje potranslacyjne związane są z rozwojem nowotworów.

Precyzyjne poznanie właściwości takich cząsteczek i ich biologicznej funkcji może potencjalnie zostać wykorzystane do stworzenia nowych, skutecznych terapii przeciwnowotworowych.

Jednym z białek potencjalnie zaangażowanych w proces nowotworzenia jest tesmina. Białko to odkryto badając podziały mejotyczne spermatocytów. Okazało się jednak, że ekspresja tesminy nie jest ograniczona do spermatocytów i mejozy, a obecność tego białka została stwierdzona w komórkach wielu narządów oraz w raku żołądka.

Celem pracy Pana Jędrzeja Grzegorzka było więc określenie, czy tesmina ulega ekspresji także w nowotworze niedrobnokomórkowym płuc i czy poziom jej ekspresji koreluje z zaawansowaniem choroby nowotworowej; a jeżeli tak, to czy białko to może być wykorzystane jako marker zaawansowania rozwoju raka. Częścią pracy Pana Jędrzeja Grzegorzka było także uzyskanie wstępnych wiadomości na temat fizjologicznej funkcji tesminy w komórkach nowotworowych.

Rozprawa doktorska, która przedstawia osiągnięcia badawcze doktoranta została przygotowana w formie „zszywki” oryginalnych publikacji naukowych, w których Pan Jędrzej Grzegorzóka był wiodącym autorem. Owe prace stanowią zaledwie niewielką część wszystkich osiągnięć publikacyjnych doktoranta uzyskanych we współpracy z wieloma badaczami, ale przede wszystkim z zespołem profesora Piotra Dziegła.

W skład rozprawy doktorskiej Pana Jędrzeja Grzegorzóka wchodzi trzy publikacje anglojęzyczne opatrzone krótkim wprowadzeniem do badanego zagadnienia („Wstęp”) oraz podsumowaniem badań – „Podsumowanie i wnioski”.

Publikacje, będące podstawą rozprawy doktorskiej zostały umieszczone w cenionych czasopismach z zakresu onkologii molekularnej i komórkowej. Bardzo dobrym pomysłem, zdaniem recenzenta, było włączenie do podstawy rozprawy pracy przeglądowej opublikowanej w *Postęпах Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. Czasopismo owo nie należy do „wysokoimpaktowanych” wydawnictw, jednakże praca doktoranta opublikowana tamże daje bardzo dobry obraz badanego zagadnienia.

Pozostałe dwie prace zostały opublikowane w specjalistycznych czasopismach *Oncology Reports* i *Oncology Letters*.

Praca pierwsza (opublikowana w *O.R*) dotyczy badań lokalizacji i ekspresji tesminy w raku nie drobnokomórkowym płuc zarówno w liniach komórkowych raków płuc, jak i w materiale klinicznym. Doktorant, współpracując z zespołem Profesora Piotra Dziegła, zbadał przy pomocy metod immunofluorescencyjnych i immunohistochemicznych oraz techniki qPCR i WB lokalizację wewnątrzkomórkową i poziom ekspresji tesminy w preparatach histologicznych pobranych z guza nowotworowego oraz odpowiednich preparatów tkanek niezmiennych nowotworowo. Efektem tej pracy było odkrycie, że podwyższony poziom tesminy koreluje z krótszym czasem przeżycia pacjentów cierpiących na niedrobnokomórkowego raka płuca.

Druga praca badawcza zamieszczona w rozprawie związała była z poszukiwaniem potencjalnej roli, jaka mogłaby pełnić tesmina w komórkach nowotworowych. Efektem owych eksperymentalnych dociekań, przeprowadzonych również we współpracy z zespołem Profesora Piotra Dziegła, było odkrycie, iż zmniejszenie ekspresji tesminy obniża odsetek komórek mitotycznych. Okazało się również, że poziom tesminy w badanych komórkach jest też wprost proporcjonalny to ekspresji markerów proliferacji, takich jak Ki67 i MCM5/7 i że tesmina wpływa na poziomy owych markerów, a nie odwrotnie.

To bardzo ciekawe i cenne obserwacje, chociaż molekularny mechanizm działania tesminy nadal zostaje przed nami ukryty.

Część badawczą pracy Doktoranta oceniam więc bardzo wysoko.

Wstęp do rozprawy doktorskiej został napisany bardzo przejrzysto, a Doktorant ustrzegł się nauzywania żargonu medycznego. Mam jednakże pewne zastrzeżenia do rozdziału „Założenia i cel pracy”. Otóż wydaje mi się, że pewne cele badawcze, które chciał osiągnąć Doktorant nie zostały precyzyjnie opisane. Na przykład na stronie 17 Doktorant pisze, iż „Celem niniejszej rozprawy było wykazanie, czy podwyższona ekspresja tesminy występująca w komórkach nowotworowych NSCLC może mieć wpływ na zaawansowanie choroby i być negatywnym czynnikiem rokowniczym w NSCLC”. O ile drugi cel pracy („...być czynnikiem rokowniczym”) był z powodzeniem zbadany w trakcie realizacji pracy doktorskiej, o tyle pierwszy cel („...może mieć wpływ na zaawansowanie choroby...”) właściwie nie był zgłębiany. Owszem, Pan Jędrzej Grzegorzówka pokazał korelację pomiędzy zmniejszeniem poziomu tesminy, a ekspresją niektórych markerów proliferacji i przebiegiem cyklu komórkowego, ale doświadczenia te są jeszcze bardzo odległe od wykazania wpływu tesminy na „zaawansowanie choroby”.

Bardzo trudnym zadaniem jest zbadanie roli jakiegokolwiek białka w biologii dowolnych komórek. Pan Jędrzej pisze, iż dokonał „szczegółowej analizy roli tego białka na progresję NSCLC”. Wydaje się, że jest to zbyt optymistyczne założenie i prawdopodobnie upłynie jeszcze kilka lat zanim poznamy precyzyjnie rolę tesminy w progresji NSCLC, chociaż wyniki Pan Jędrzeja Grzegorzówki istotnie przybliżają nas do tego celu.

Przypuszczam, że oba przytoczone powyżej przykłady są efektem próby napisania jak najbardziej zwięźle rozdziałów rozprawy (co bardzo mi się podoba i doceniam), jako że np. na stronie 18 Doktorant pisze znacznie skromniej: „Powyższe rezultaty przyczyniły się zwiększenia wiedzy na temat tesminy w NSCLC”.

I całkowicie się zgadzam z Doktorantem, że obie publikacje badawcze wchodzące w skład rozprawy zawierają bardzo cenne informacje. Uważam także, że praca przeglądowa zamieszczona w rozprawie świadczy o dogłębnym zrozumieniu badanego zagadnienia przez Doktoranta oraz o umiejętności przekazywania wiedzy dotyczącej złożonych problemów biomedycznych w sposób czytelny i prosty, acz nie trywialny.

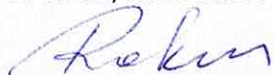
Podsumowując, oceniam rozprawę doktorską Pana Jędrzeja Grzegorzówka jako bardzo ciekawą i wartościową, a wspomniane przez mnie drobne uwagi nie obniżają oceny całości rozprawy.

Nie mam więc żadnych wątpliwości, że odkrycia Doktoranta wnoszą nie tylko istotną wiedzę dotyczącą biologii raka płuc, ale także mogą stanowić podstawę do stworzenia nowych metod diagnostycznych, a być może i terapeutycznych.

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 Pana Grzegorza Grzegorzówka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

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

Wrocław, 15.07.2021



Prof. dr hab. Dariusz Rakus