



KATEDRA I KLINIKA ONKOLOGII

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

ul. Szamarzewskiego 84
60-569 Poznań

tel. 61 854 90 16; 854 90 40

tel./ fax 61 851 04 90

E-mail katedraonkologii@ump.edu.pl

OCENA

rozprawy doktorskiej mgr biotechnologii Natalii Glatzel-Plucińskiej pt.: „Rola białka SATB1 w niedrobnokomórkowych rakach płuc”

Spersonalizowana terapia nowotworów szczególnie w odniesieniu do chorych na raka płuca to przełom, który dokonuje się na naszych oczach w ciągu ostatniej dekady. Zdefiniowanie nowych celów molekularnych oraz rejestracja kolejnych cząsteczek dedykowanych coraz większej grupie chorych z tym rozpoznaniem, pozwala spojrzeć w przyszłość bardziej optymistycznie w odniesieniu do wyników odległych leczenia tej najliczniejszej populacji chorych onkologicznych.

Indywidualizacja podejścia terapeutycznego doprowadza coraz częściej do sytuacji, że możemy mówić o raku płuca jak o chorobie przewlekłej, a przeżycie chorych z uogólnionym procesem nowotworowym osiągające pięć i więcej lat nikogo już z nas onkologów nie zaskakuje.

Każdy nowy element tej tak skomplikowanej diagnostyki molekularnej powoduje otwarcie kolejnych drzwi w walce o długoterminowe przeżycie naszych chorych.

Przedstawiona do mojej oceny rozprawa doktorska stanowi bardzo ważny postęp w zrozumieniu progresji procesu nowotworowego i powstawaniu przerzutów u chorych na raka płuca.

Dysertacja powstała jako realizacja projektu badawczego co podnosi znacząco jej wartość.

W związku z powyższą argumentacją temat rozprawy doktorskiej mgr Glatzel-Plucińskiej przedstawionej do mojej oceny jest wysoce aktualny i wpisuje się w możliwość zastosowania jej wyników w codziennej pracy klinicznej.

Głównym celem rozprawy było zbadanie znaczenia prognostycznego ekspresji białka SATB1 w niedrobnokomórkowym raku płuca, a także określenie, czy białko to może być zaangażowane w proces przejścia epitelialno-mezenchymalnego (EMT) w tego typu nowotworach. Białko SATB1 jest czynnikiem transkrypcyjnym mającym zdolność regulacji ekspresji całych zestawów genów w sposób tkankowo specyficzny. Wysoką ekspresję SATB1 stwierdzono w przypadku wielu nowotworów, między innymi raka gruczołu piersiowego, jajnika, jelita i prostaty.

Rozprawa składa się z trzech opublikowanych prac w recenzowanych czasopismach i każda z nich posiada istotny współczynnik oddziaływania. Powoduje to znaczące ułatwienie w pracy recenzenta gdyż trudno podważać decyzje, które doprowadziły do przyjęcia publikacji do druku w tak znakomitych czasopismach. Podkreślić należy, że w każdej z nich doktorantka jest pierwszym autorem a ich łączny IF wynosi 10.397 (punkty MEN: 230,00). Świadczy to o bezpośrednim zaangażowaniu Pani Magister na każdym etapie przygotowania publikacji.

W pierwszej pracy o charakterze poglądowym zatytułowanej „SATB1 level correlates with Ki-67 expression and is a positive prognostic factor in non-small cell lung carcinoma” doktorantka dokonała kompleksowego i wyczerpującego przeglądu literatury, usystematyzowała aktualną wiedzę na temat roli ekspresji białka SATB1 w nowotworach złośliwych, ze szczególnym uwzględnieniem jej wpływu na proces przejścia epitelialno-mezenchymalnego (EMT) i powstawanie przerzutów.

W drugiej pracy o charakterze oryginalnym, składającej się na rozprawę doktorską zatytułowanej „The role of SATB1 in tumor progression and metastasis” określiła nasilenie ekspresji białka SATB1 w materiale klinicznym NDRP zarówno na poziomie białka metodą immunohistochemiczną i na poziomie mRNA metodą Real Time PCR. Uzyskane wyniki skorelowała z danymi kliniczno-patologicznymi, ze szczególnym uwzględnieniem płci, wieku, typu histologicznego nowotworu, stopnia zróżnicowania i wielkości guza, obecności przerzutów do węzłów chłonnych oraz czasu przeżycia chorych. Doktorantka zweryfikowała korelacje pomiędzy poziomem ekspresji białka SATB1 z poziomem ekspresji markera proliferacyjnego Ki67. Zdefiniowała również nasilenie ekspresji białka SATB1 w liniach prawidłowych fibroblastów płucnych oraz dwóch liniach komórkowych NDRP.

W kolejnej pracy oryginalnej zatytułowanej “SATB1 protein is associated with epithelial-mesenchymal transition process in non-small cell lung cancers” doktorantka ze współautorami starała się określić czy białko SATB1 może pełnić rolę jednego z regulatorów procesu przejścia epitelialno-mezenchymalnego (EMT) w NDRP. Przeprowadziła również analizę porównawczą poziomu ekspresji białka SATB1 w badanym materiale klinicznym NDRP z poziomem ekspresji głównych markerów procesów przejścia epitelialno-mezenchymalnego. Dodatkowo w tej pracy zbadała w warunkach in vitro indukcję tego procesu w hodowli linii komórkowych NDRP. Dzięki temu zdefiniowała poziom ekspresji MRNA, dla genu SATB1, który ulega zmianom w trakcie przejścia epitelialno-mezenchymalnego. Warte podkreślenia jest liczba ponad 270 przeanalizowanych przypadków NDRP co umożliwiło przeprowadzenie analiz statystycznych na wysokim poziomie, a ich wyniki nie budzą żadnych wątpliwości.

Rozprawa zawiera prawidłowo opisane podsumowanie wynikające z powyższych prac. Doktorantka przedstawiła na zakończenie najistotniejszych sześć wniosków wynikających z cyklu publikacji, które jednoznacznie odpowiadają na postawione sobie cele w ramach projektu badawczego.

Z punktu widzenia klinicyisty najistotniejszym jest stwierdzenie, że nasilenie ekspresji SATB1, oznaczane metodą immunohistochemiczną, w niedrobnokomórkowych rakach płuca ma pozytywne znaczenie prognostyczne w zakresie przeżyć całkowitych.

Zgadzam się w pełni ze stwierdzeniem doktorantki, że rezultaty przeprowadzonych eksperymentów mogą przyczynić się do lepszego poznania molekularnych podstaw NDRP, a wynikiem tego powinno być prowadzenie dalszych badań naukowych. Białko SATB1 może zgodnie ze stwierdzeniem doktorantki zostać uznane jako marker rokowniczy zaawansowanego procesu nowotworowego w obrębie płuc. Prowadzić to również może do wykorzystania zdobytej wiedzy w celu wdrożenia nowoczesnych terapii ukierunkowanych molekularnie.

Jedyna moja zauważalna uwaga edytorska to używanie przez doktorantkę skrótu niedrobnokomórkowego raka płuca w wersji anglojęzycznej (NSCLC), proponuję aby w przyszłości stosować obowiązujący w Polsce dla tej jednostki chorobowej skrót NDRP.

Rozprawę kończą oświadczenia o współautorstwie osób wymienionych w publikacji, w których na uwagę zasługuje stwierdzenie doktorantki o najistotniejszym jej wkładzie w opublikowanych pracach poprzez opracowanie koncepcji pracy, postawienie hipotez, zaplanowanych badań oraz opracowaniu wniosków. Należy podkreślić istotny dorobek naukowy doktorantki jako współautorki 18 prac oryginalnych. Wszystkie opublikowane prace posiadają współczynnik oddziaływania a łączny IF 59.835. Jest również autorką i współautorką 31 doniesień zjazdowych, co pokazuje w jak istotny sposób angażuje się w pracę naukową Zakładu Histologii i Embriologii Katedry Morfologii i Embriologii Człowieka Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu kierowanego przez prof. hab. Piotra Dziegiela.

Podsumowując, przedstawiona do mojej oceny rozprawa doktorska mgr Natalii Glatzel-Plucińskiej posiada istotną wartość naukową, która może zostać wykorzystana w praktyce klinicznej i stanowić podstawy do prowadzenia dalszych badań nad rolą ekspresji białka SATB1 u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Stwierdzenie przez doktorantkę istnienia powiązania pomiędzy nasileniem ekspresji SATB1 a czasami przeżycia chorych powinno w przyszłości umożliwić wykorzystanie tego białka jako markera rokowniczego a ponadto może on stanowić jeden z nowych celów w terapii ukierunkowanej molekularnie. Doktorantka wykazała 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 Wysokiego Kolegium Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie mgr Natalii Glatzel-Plucińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wnioskuje również o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.



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

Poznań, 21 grudnia 2021r.