

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

Wrocław, 15.11.2021

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DISCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	22-11-2021
L. dz. RN-BM/	1762/2021

OCENA

Rozprawy doktorskiej Pani Natalii Glatzel-Plucińskiej

pt. „Rola białka SATB1 w niedrobnokomórkowych rakach płuc”

Raki płuc są najczęściej występującymi nowotworami złośliwymi i ciągle stanowią bardzo poważny problem medyczny. Podstawową przyczyną takiego stanu jest oczywiście brak odpowiedniej terapii, ale także fakt, iż rozpoznanie raka płuc następuje często dopiero wówczas, kiedy choroba nowotworowa jest już bardzo zaawansowana. Tak więc jednym z kluczowych zadań stojących przed współczesną medycyną jest odkrycie markerów nowotworzenia już na wczesnym etapie rozwoju raka, a więc i także znacznie dogłębsze zrozumienie biologii raków płuc.

Zadaniu temu stara się sprostać zespół kierowany przez Pana Profesora Piotra Dzięgiela, a rozprawa, którą mam przyjemność oceniać, jest następnym krokiem dającym nadzieję na nieodległy sukces.

Jednym z białek związanych z procesem nowotworzenia jest białko SATB1 i to jego losy w komórkach raka niedrobnokomórkowego płuc były tematem badań Pani magister Natalii Glatzel-Plucińskiej. Białko SATB1 (special AT-rich sequence-binding protein-1), to białko odpowiedzialne za globalne zmiany struktury chromatyny („global chromatin organizer”), a i czynnik transkrypcyjny. Białko to pełni istotne, o ile nie kluczowe funkcje w różnicowaniu komórek w rozwoju embrionalnym, ale w związku ze szerokim spektrum działania na transkrypcję różnych genów, odkrywa także rolę w rozwoju nowotworów. Rolę, która jest bardzo słabo poznana.

Celem pracy Pani magister Natalii Glatzel-Plucińskiej było uzyskanie istotnego wglądu w rolę tego białka w rakach niedrobnokomórkowych płuc oraz określenie znaczenia prognostycznego SATB1.

Do zadań Pani Magister należało więc określenie lokalizacji i, w miarę możliwości, ilościowe oszacowanie poziomu ekspresji białka SATB1 w dwóch typach raka nie drobnokomórkowego płuc: gruczolakoraku płuca (AC) i w raku płaskonabłonkowym płuca (LSCC), a także zbadanie,

czy SATB1 może być zaangażowane w procesie przejścia epitelialno-mezenchymalnego (EMT) w rakach niedrobnokomórkowych płuc.

Wyniki swoich dociekań badawczych Pani Natalia Glatzel-Plucińska przedstawiła w formie rozprawy doktorskiej będącej zestawem trzech prac badawczych opublikowanych w renomowanych czasopismach z zakresu onkologii i biologii molekularnej. Zestaw ów został poprzedzony Streszczeniem i Wstępem oraz uzupełniony rozdziałem „Założenia i cel Pracy”. Całość została uzupełniona wypunktowanymi wnioskami.

Rozprawa doktorska napisana jest w sposób przejrzysty i jedyne moje uwagi dotyczą braku rozwinięć skrótowych nazw białek uczestniczących w EMT (w publikacjach badawczych takowe rozwinięcia już są).

W Streszczeniu, Pani Natalia Glatzel-Plucińska omawia swoje odkrycia uzyskane i opublikowane w poszczególnych pracach będących podstawą rozprawy doktorskiej. Następnie umożliwia nam weryfikację swoich streszczeń z oryginalnymi publikacjami zamieszczonymi w Anticancer Research, International Journal of Molecular Sciences i Oncology Reports.

Ostatecznie Pani Magister przedstawia wnioski.

I są one niewątpliwie ciekawe. Otóż Pani Magister odkryła, że poziom SATB1 w komórkach niedrobnokomórkowego raka płuc jest wyższy w porównaniu do tkanki płucnej nie zmienionej nowotworowo. Niby to trywialne (w przypadku innych nowotworów także zaobserwowano takowy wzrost): czynniki remodelujące chromatynę często w nowotworach są nadekspresjonowane. Ale SATB1 jest czynnikiem związanym z różnicowaniem, a nie dziką proliferacją itp. A więc jest to ciekawe. Szczególnie w kontekście innych odkryć Pani Magister: ekspresja SATB1 zmniejsza się wraz ze stopnie rozwoju raków LSCC, a rośnie w przypadku AC. Co ciekawe, w przypadku LSCC, ekspresja SATB1 koreluje dodatnio z poziomem Ki67, lecz jednocześnie ma pozytywne znaczenie prognostyczne w zakresie przeżyć całkowitych. To bardzo ciekawa obserwacja – pozornie powinno być na odwrót.

Pani Magister odkryła także ciekawe zjawisko – wg recenzenta dosyć powszechne, acz owa „powszechność” jest ciągle kwestionowana przez wielu badaczy o nastawieniu „bardziej genetycznym” – zjawisko rozbieżności pomiędzy wzorami ekspresji białka i mRNA; oczywiście w tym przypadku dla białka i genu SATB1 w NSCLC. To odkrycie, jak zresztą zauważa Pani Magister, świadczy o istnieniu posttranskrypcyjnych mechanizmów regulacji ekspresji SATB1. Pani Magister nie zgłębiała badawczo tego wątku, ale wydaje się on bardzo ciekawym i być może wartym dalszych badań (wiadomo bowiem, że SATB1 może być np. fosforylowany i zmienia to oczywiście jego powinowactwo do chromatyny). Tak więc kontekst komórkowy oraz interakcje z innymi komórkami (jak nazywa to Pani Magister – „kontekst histologiczny”)

mogą odgrywać istotną rolę w regulacji aktywności transkrypcyjnej SATB1 oraz jego poziomie w komórkach raków płuc, a zapewne i we wszystkich innych komórkach.

Nawiązaniem do kontekstu histologicznego są odkrycia Pani Magister związane z rolą SATB1 w przejściu epitelialno-mezenchymalnym: ewidentnie SATB1 pełni jakąś rolę w tym procesie, acz dalsze badania są oczywiście konieczne do lepszego poznania owej roli.

Dokonania badawcze Pani Magister Natalii Glatzel-Plucińskiej oceniam wysoko, nie tylko jako badania dostarczające szeregu nowych i cennych informacji, ale także – a może nawet przede wszystkim – jako otwierające nowe pola badawcze.

Publikacje stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej są zaledwie niewielkim wycinkiem aktywności badawczej Pani Magister, która to będą aktywnym członkiem grupy Profesora Piotra Dzięgiela, brała udział w powstaniu jeszcze 15 (chyba) publikacji naukowych.

Mam także nadzieje, że odkrycia Doktorantki będą stanowiły podstawę do stworzenia nowych metod diagnostycznych, a być może i terapeutycznych poprzez manipulacje strukturą chromatyny.

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 Natalii Glatzel-Plucińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

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

Wrocław, 15.11.2021



Prof. dr hab. Dariusz Rakus