



UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Kierownik Katedry Morfologii i Embriologii Człowieka

Zakładu Histologii i Embriologii

prof. dr hab. Piotr Dzięgiel

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr inż. Anny Skorupskiej-Stasiak

pt.: „Analiza molekularna Nukleobindyny-2 z Gallus gallus”

Odkryte w 1994 roku, w linii komórkowej KM3 ostrej białaczki limfoblastycznej, białko nazwane nukleobindyną-2 (Nucb2) jest wielofunkcyjną proteiną biorącą udział w wielu procesach fizjologicznych, jak również patologicznych w organizmie człowieka. Jest obecna w różnych komórkach, tkankach oraz narządach w tym m. in. w: centralnym układzie nerwowym, układzie sercowo-naczyniowym, układzie pokarmowym oraz rozrodczym, a także w tkance tłuszczowej czy w komórkach β wysp Langerhansa gruczołu trzustkowego. Niezwykle interesującym jest również fakt, udokumentowany na podstawie licznych, stosunkowo niedawno opublikowanych prac, występowania Nucb2, także w komórkach nowotworowych różnych typów histologicznych guzów człowieka, wywodzących się z takich narządów jak np.: gruczoł piersiowy, jelito grube, żołądek, gruczoł krokowy, tarczycza, nerka, mózg oraz macica. Powszechność występowania tego białka oraz potencjalne zaangażowanie w wielorakie mechanizmy zarówno fizjologiczne jak i patologiczne potwierdza jego znaczenie w funkcjonowaniu oraz zdrowiu człowieka. W chorobach nowotworowych Nucb2 może odgrywać istotną rolę w mechanizmach transformacji nowotworowej, w procesie sprzyjającym progresji tego schorzenia, jakim jest m. in. tzw. przejście epitelialno-mezenchymalne komórek nowotworowych. Bierze także udział w zjawiskach proliferacji, migracji, inwazji oraz programowanej śmierci komórek nowotworowych – czyli w procesie apoptozy. Ciekawym jest również to, że Nucb2 może wpływać na ww. zjawiska w różnorodny sposób w zależności od typu oraz rodzaju badanego guza nowotworowego.

Mając na uwadze powyżej przytoczone informacje oraz rosnące zainteresowanie w publikowanych pracach naukowych, dotyczące białka Nucb2, w mojej ocenie temat badań

podjętych przez doktorantkę jest jak najbardziej aktualny i ważny. Praktycznie, skąpa ilość informacji w obszarze charakterystyki molekularnej białka Nucb2 oraz nesfatyny-3 (produktu trawienia konwertazą prohormonu) skłoniło doktorantkę do badań mających na celu wypełnienie tej luki w zakresie wiedzy z tego zakresu.

Przedstawiona do recenzji praca jest typowym opracowaniem monograficznym, zawierającym poszczególne rozdziały obejmujące spis użytych skrótów, streszczenie, wstęp, cel pracy, materiały i metody, wyniki oraz dyskusję z podsumowaniem i perspektywami dalszych badań. Dodatkowo, doktorantka prezentuje swoje dotychczasowe osiągnięcia, co niewątpliwie pozwala recenzentowi ocenić całokształt Jej naukowej sylwetki.

Wstęp pracy zawiera wyczerpujące informacje umożliwiające swobodne poruszanie się w późniejszych rozdziałach oraz wprowadza czytelnika w zagadnienia mające kluczowe znaczenie z punktu widzenia zaplanowanych eksperymentów. Moją uwagę, szczególnie zwróciła informacja dotycząca potencjalnej roli Nucb2 w patogenezie cukrzycy, w tym szczególnie w cukrzycy typu II, która jest powszechnym schorzeniem cywilizacyjnym naszych czasów. Nie mam znaczących uwag dotyczących tego rozdziału, poza niewielkimi sugestiami:

- str. 18: określenie *pre- i po-adipocyty* lepiej zastąpić sformułowaniem *adipoblasty i adipocyty* lub *lipoblasty i lipocyty*,
- str. 18 – co wg autorki oznacza „*przykurcz niedokrwienny*” w przebiegu zawału mięśnia sercowego?
- str. 19: najlepiej użyć określenia rak nerki, gdyż i tak wiadomo, że ten nowotwór złośliwy pierwotnie wywodzi się z komórek tego narządu,
- str. 19: lepiej napisać „*przerzutami komórek nowotworowych*” oraz „*krótszym czasem przeżycia*” zamiast „*niższym wskaźnikiem przeżycia*”,
- str. 20: raczej używamy sformułowania „*czynnik rokowniczy*”, a nie „*prognozujący*”,
- str. 20: nie „*w diagnozie nowotworowej*” tylko „*ocenie rokowniczej*”,
- str. 20 (oraz w całym tekście pracy): w języku polskim stosujemy określenie „*przerzutowanie*” zamiast „*metastaza*”,
- str. 20: proponuję – „*komórek nowotworowych raka gruczołu piersiowego*”, a nie „*komórek nowotworowych piersi*”, a także „*komórek raka brodawkowego tarczycy*”
- str. 20: określenie – „*przemieszczania się komórek*” można zastąpić słowem „*migracji*”
- str. 20: raczej „*raka jajnika*” niż „*nowotworu komórek nabłonka jajnika*”,
- str. 24: w polskim mianownictwie można stosować określenie „*alternatywne składanie*”.

Tytułem komentarza, wszystkie nowotwory złośliwe pochodzenia nabłonkowego, a więc wywodzące się z komórek różnych typów nabłonka są rakami. Z kolei nowotwory złośliwe pochodzenia mezenchymalnego (np. z komórek tkanek łącznych – fibroblasty, chondrocyty, lipoblasty itp.) nazywamy mięsakami.

Dodatkowo, może warto zapoznać się z dwoma, niedawno opublikowanymi publikacjami, które opisują występowanie oraz znaczenie Nucb2 w różnych typach nowotworów złośliwych człowieka, w tym jedna zwraca uwagę na korzystne znaczenie rokownicze ekspresji badanego białka w rakach gruczołu piersiowego (*Nucleobindin-2/Nesfatin-1-A New Cancer Related Molecule?* - Kmieciak A et al. 2021 oraz *Expression of NUCB2/NESF-1 in Breast Cancer Cells.* - Kmieciak A et al. 2022).

Kolejnym rozdziałem przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej jest część pt.: „Materiały i Metody”. Jako histolog oraz lekarz patomorfolog nie mam kompetencji do szczegółowej oceny tego fragmentu monografii. Mogę tylko stwierdzić, że rozdział ten jest bardzo szczegółowo i wyczerpująco przygotowany, a bogata paleta wykorzystanych metod badawczych świadczy zarówno o wysokich umiejętnościach doktorantki, jak również potwierdza swobodę w planowaniu kolejnych, niezbędnych eksperymentów projektu.

W rozdziale pt. „Wyniki” doktorantka, konsekwentnie i chronologicznie przedstawia uzyskane podczas przeprowadzonych badań rezultaty, ilustrując je licznymi rycinami, wykresami oraz tabelami. I znowu, w mojej ocenie ta część monografii jest przygotowana wzorowo i nawet czytelnikowi o zdecydowanie mniejszej wiedzy w zakresie specyficznych metod badawczych, pozwala na zrozumienie oraz przeanalizowanie uzyskanych wyników przeprowadzonych badań. Najważniejsze wnioski jakie można wysnuć na podstawie lektury ww. rozdziału to:

- Nucb2 w dużym stopniu jest białkiem o strukturze nieuporządkowanej, co niewątpliwie może mieć znaczące inklinacje związane z jego komórkową funkcją.
- Nucb2 posiada zdolności wiązania jonów Ca^{2+} , Zn^{2+} oraz Mg^{2+} , kluczowych zarówno w fizjologii jak i w procesach patologicznych zachodzących w komórkach różnych narządów i tkanek organizmu człowieka. Zachowanie homeostazy ww. jonów oraz ich wpływ na właściwości Nucb2, w tym zmiany struktury oraz jej funkcji, wydają się kluczowe z poznawczego punktu widzenia, szczególnie w aspekcie wiedzy dotyczącej różnorodnych mechanizmów patologicznych związanych z wielorakimi schorzeniami.
- Z kolei aktywność biomineralizacyjna Nucb2 rodzi nadzieje na wykorzystania jego właściwości również w powszechnych schorzeniach cywilizacyjnych związanych z ubytkiem masy kostnej czyli np. w osteoporozie.

„Dyskusja” oraz „Podsumowanie i perspektywy dalszych badań” wieńczą całość pracy doktorskiej. Ze zrozumiałych względów trudno dyskutować (krytycznie porównywać uzyskane rezultaty badań z uzyskanymi przez innych autorów) z opublikowanymi wcześniej wynikami, jeśli takich nie ma lub jest ich niewiele. Doktorantka w tych rozdziałach, jeszcze raz w miarę syntetycznie zbiera swoje osiągnięcia, odpowiednio je porządkując oraz wysnuwa właściwe wnioski, które oczywiście w przyszłości będą wymagały kolejnych, poszerzonych eksperymentów.

Podsumowując, oceniam wysoko zaprezentowaną pracę doktorską Pani mgr inż. Anny Skorupskiej-Stasiak i pragnę podkreślić, że dotyczy ona nowatorskiej tematyki, która być może w przyszłości pozwoli nam poszerzyć wiedzę na temat schorzeń (choroby układu krążenia, choroby nowotworowe) „*spędzających sen z oczu*” licznym rzeszą lekarzy na świecie.

Mając na uwadze powyższy tekst recenzji oraz będąc przekonanym, że mgr inż. Anna Skorupska-Stasiak na podstawie ocenianej pracy doktorskiej oraz pozostałych wymaganych ustawowo kryteriów, spełnia wymogi do nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauk chemicznych, zawarte w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2021 r. poz.478 z późn. zm.), wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Naukowej Nauki Chemiczne Politechniki Wrocławskiej o nadanie Jej Osobie stopnia doktora. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie przedstawionej mi do oceny rozprawy doktorskiej, a uzasadnieniem jest cały tekst zaprezentowanej recenzji.



Prof. dr hab. Piotr Dzięgiel

Wrocław, dn. 4.07.2023