



# UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

**Kierownik Katedry Morfologii i Embriologii Człowieka**

**Zakładu Histologii i Embriologii**

**prof. dr hab. Piotr Dziegiel**

## 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  $\beta$  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, tarczyca, 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 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*” liczną rzeszą lekarzy na świecie.

Mając na uwadze powyższy tekst recenzji oraz będąc przekonany, że mgr inż. Anna Skorupska 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 Dziegiel

Wrocław, dn. 4.07.2023