



UNIWERSYTET
WARSZAWSKI

Wydział Biologii
INSTYTUT BIOLOGII ROZWOJU I NAUK BIOMEDYCZNYCH
ZAKŁAD CYTOLOGII
dr hab. EDYTA BRZÓSKA-WÓJTOWICZ, prof. ucz.



Warszawa, 01.02.2023

**Recenzja rozprawy doktorskiej pani mgr Judyty Górki pod tytułem:
„Rola wpływu białka MCPIP1 na kluczowe elementy osi sygnalizacyjnej procesu przejścia
epitelialno-mezenchymalnego ”**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska pani mgr Judyty Górki pod tytułem: **„Rola wpływu białka MCPIP1 na kluczowe elementy osi sygnalizacyjnej procesu przejścia epitelialno-mezenchymalnego”** została wykonana pod opieką pani profesor Katarzyny Miękus, na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Rozprawa Kandydatki jest pracą projektową i **spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim**, określone w artykule 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki.

Problem naukowy rozprawy

Pani mgr Judyta Górka prowadziła badania dotyczące roli białka MCPIP1 w migracji, aktywności szlaku sygnałowego Wnt/ β -katenina oraz regulacji poziomu genów supresorowych w komórkach jasnokomórkowego raka nerki. Kandydatka analizowała wpływ nadekspresji oraz braku aktywności RNazowej MCPIP1 na proces przejścia epitelialno-mezenchymalnego. Wymieniony proces ma miejsce podczas gastrulacji, organogenyzy, a także włóknienia, gojenia się ran i nowotworzenia. W przebiegu przejścia epitelialno-mezenchymalnego komórki nowotworowe zmieniają swój fenotyp, nabierają zdolności do migracji i tworzenia przerzutów, zmienia się także ich odpowiedź na leki przeciwnowotworowe. Badania Doktorantki prowadzone były na liniach komórkowych, materiale pobranym od pacjentów oraz na modelach zwierzęcych.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska wykazuje wiedzę teoretyczną Kandydatki w swojej dyscyplinie naukowej. Rozprawa została opatrzona bardzo dobrym i obszernym teoretycznym wstępem, który wprowadza w podjętą tematykę badawczą. Pani mgr Judyta Górka prawidłowo określiła cel swoich badań. Uważam, że poza sformułowaniem celu, dobrym uzupełnieniem byłoby

postawienie hipotezy badawczej. Niemniej jednak cele badań oraz szczegółowe zadania badawcze zostały jasno sformułowane. Zaplanowane i wykonane badania pozwoliły na kompleksowe zbadanie roli białka MCPIP1 w procesie nowotworzenia.

Rozwiązanie problemu naukowego i metodyka badawcza

Wyniki pracy stanowią zbiór trzech oryginalnych publikacji zbiorowych. Prace ukazały się w dobrych i bardzo dobrych czasopismach z bazy *Journal Citation Report* (tak zwana „lista filadelfijska”). Na podstawie informacji zawartych w publikacjach i oświadczeń Doktorantki oraz Współautorów mogę stwierdzić, że Doktorantka odgrywała wiodącą rolę w powstaniu publikacji. Ponadto w oświadczeniu Kandydatka szczegółowo przedstawiła swój indywidualny wkład w powstanie prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej. W mojej opinii rozprawa doktorska spełnia zatem wymogi formalne określone w artykule 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki. Autorka rozprawy doktorskiej podjęła cztery wątki badawcze, w pierwszej części wyników wykazała, że obecność i aktywność RNazowa białka MCPIP1 hamuje przejście epitelialno-mezenchymalne w prawidłowych komórkach nabłonkowych nerki i komórkach raka jasnokomórkowego. Natomiast brak aktywności RNazowej białka MCPIP1 zwiększa zdolność do tworzenia przerzutów przez komórki nowotworowe. W drugiej części wyników Doktorantka skupiła się na wyjaśnieniu mechanizmu działania białka MCPIP1 w procesie przejścia epitelialno-mezenchymalnego i wykazała, że białko to hamuje aktywność szlaku Wnt/ β -katenina degradując miRNA 519a-3p, miRNA519b-3p i miRNA520c-3p, co prowadzi do wzrostu poziomu inhibitorów tego szlaku sygnałowego. Trzecia część pracy dotyczy roli aktywności RNazowej MCPIP1 w regulacji migracji komórek jasnokomórkowego raka nerki. Doktorantka wykazała, że aktywność RNazowa białka MCPIP1 wpływa na poziom białek Rho, fosforylację kinazy FAK i Src. Zatem brak aktywności RNazowej MCPIP1 aktywuje ekspresję genów związanych z migracją komórek i ich zdolnością do tworzenia przerzutów. Ostatnia, czwarta część wyników koncentruje się na roli MCPIP1 w regulacji ekspresji genów supresorowych nowotworów. W celu rozwiązania problemu naukowego Doktorantka zastosowała całe spektrum metod takich jak: hodowle komórkowe, transfekcja komórek, analiza migracji komórek, analiza mikromacierzy, sekwencjonowanie miRNA, PCR, ELISA i western blot. Na podstawie przedstawionej rozprawy doktorskiej mogę stwierdzić, że Kandydatka posiada umiejętność samodzielnego planowania, prowadzenia i przedstawiania rezultatów swojej pracy naukowej.

Uzyskane wyniki i ich znaczenie

Kandydatka do zbioru publikacji dołączyła bardzo syntetyczne podsumowanie wyników. Doktorantka umiejętnie sformułowała wnioski ze swojej pracy. Moim zdaniem przedstawiona rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Pragnę zaznaczyć również, że uzyskane przez Doktorantkę wyniki zawarte w trzech publikacjach stanowią spójną całość. Wieloaspektowo pokazują rolę białka MIPCP1 jako supresora nowotworowego, regulującego proces przejścia epitelialno-mezenchymalne, migrację komórek i ekspresję genów supresorowych nowotworów, a także czynników proangiogennych i prometastatycznych. W tym miejscu pozwolę sobie na zadanie kilku pytań dotyczących uzyskanych rezultatów:

1. W badaniach stosowano unieśmiertelnioną linię komórkową RPTEC/TERT1. Czy komórki tej linii możemy nazwać komórkami prawidłowymi? Czy można byłoby rozważyć zastosowanie pierwotnych linii komórkowych (np. RPTEC)?
2. We wnioskach pracy i na rycinie podsumowującej pojawia się informacja o jednej z cytokin, a mianowicie interleukinie 6. Niestety w podsumowaniu nie podano informacji na temat wyników dotyczących tego białka. Jak zatem białko MCPIP1 wpływa na poziom interleukiny 6 i jak zmiany te wpływają na badane procesy?
3. W wynikach wspomniano również o obniżonym poziomie interleukiny 1 β . Ze schematu wynika, że obniżony poziom interleukiny 1 β wpływa na poziom fosforylacji kinazy FAK i Src. Czy mechanizm ten był badany? Czy obniżony poziom kinazy FAK i Src może być raczej związany z aktywnością RNazową MCPIP1?

Forma pracy

Rozprawa doktorska jest pracą projektową, w jej skład wchodzi trzy wieloautorskie prace oryginalne. Praca jest opatrzona bardzo dobrym streszczeniem w języku angielskim i polskim, a także wykazem skrótów. Wszystkie pozostałe części rozprawy to jest: wstęp teoretyczny, cele pracy, podsumowanie wyników i inne zostały dobrze przygotowane oraz są kompletne. Piśmiennictwo zostało prawidłowo dobrane i jest niezwykle obszerne. Nieliczne uwagi co do formy pracy to między innymi kilka nieściślych lub żargonowych stwierdzeń takich jak: strona 21 - "Identyfikacja genów supresorowych stała się możliwa wraz z pojawieniem się technologii sekwencjonowania nowej generacji (...)", „wzrost lub spadek genów”; strona 59 - „ wyjaśnienie wpływu białka”; strona 62 - „aktywność RNazowa MCPIP1 aktywuje geny”; strona 63 - "MCPIP1 odpowiada za regulację genów". Należy zauważyć, że badania genów supresorowych rozpoczęły się na początku XX wieku, a wyskokoprzepustowe sekwencjonowanie to koniec XX wieku. Opisane w podrozdziale 4.3.1 typy ruchu komórek są charakterystyczne dla różnych rodzajów komórek, a nie tylko jak sugeruje tytuł dla

komórek nowotworowych. Chciałabym również zauważyć, że opisy rycin mogłyby być bardziej szczegółowe. Niemal pod każdą z nich znajdujemy informację: „opis w tekście”, co utrudnia ich interpretację. Ponadto czasami pod rycinami znajduje się informacja w jakim programie zostały przygotowane, czasami takiej informacji nie umieszczano. Moim zdaniem rycina numer jedenaście wymagała szerszego komentarza na przykład co do oznaczeń, czy też przedstawionych na schemacie mechanizmów. Nie wszystkie wymienione na schemacie białka znajdują się w opisie wyników i odwrotnie, nie wszystkie wymienione w podsumowaniu wyników białka i mechanizmy znajdują się na schemacie. Niemniej jednak pomimo wymienionych uwag, przygotowanie pracy oceniam bardzo wysoko.

Wniosek końcowy

Podsumowując mogę stwierdzić, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego oraz wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną Kandydatki w swojej dyscyplinie naukowej, a także umiejętność samodzielnego prowadzenia przez nią pracy badawczej. W mojej opinii przedstawiona do recenzji praca spełnia wszystkie warunki stawiane rozprawom doktorskim określone w artykule 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki. Wnoszę więc do Rady Dyscypliny Nauki biologiczne Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie pani mgr Judyty Górki do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki biologiczne. Biorąc pod uwagę bardzo wysoki poziom rozprawy i dorobek naukowy Doktorantki wnioskuję o jej wyróżnienie.

dr hab. Edyta Brzoska-Wójtowicz, prof. ucz.