



Prof. dr hab. Ewa Bartnik
UNI W E R S Y T E T W A R S Z A W S K I
I N S T Y T U T G E N E T Y K I I B I O T E C H N O L O G I I
ul. Pawińskiego 5A
02-106 Warszawa
tel. (22) 5922247
fax. (22)658-47-54
email: ebartnik@igib.uw.edu.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Magdaleny Tertil pt. „Role of thymidine phosphorylase and Nrf2 transcription factor in non-small lung carcinoma growth and angiogenesis”

promotor – prof. dr hab. Józef Dulak

prof. Chantal Pinchon, Ph.D., D. Sc.

Nowotwory są mimo wielu lat badań i coraz lepszego zrozumienia zachodzących w nich procesów nadal w intensywnie badane ze względu na ich częstość występowania i niedoskonałość większości stosowanych terapii. Niesłuchanie ważne jest zrozumienie procesów związanych ze wzrostem, ukrwieniem i przerzutowaniem nowotworów. Tego wątku w odniesieniu do niedrobnokomórkowego raka płuc dotyczy praca doktorska pani mgr Magdaleny Tertil.

Podstawowymi celami pracy było zbadanie wpływu fosforylasy tymidynowej i czynnika transkrypcyjnego Nrf2, który kieruje odpowiedzią komórki na stres oksydacyjny) na wzrost komórek nowotworowych, regulację czynników angiogennych jak i poziomy poszczególnych typów miRNA. Badania były prowadzone w modelach *in vitro* i *in vivo*, a także na tkankach uzyskanych od pacjentów z rakiem płuc. Fosforylaza tymidynowa jest potrzebna do przekształcania niektórych czynników chemioterapeutycznych do ich form aktywnych, z drugiej strony ma niekorzystne działanie proangiogenne, a jej wysoki poziom koreluje ze złą prognozą dla pacjentów. Po to by móc wykorzystać ten enzym jako cel ataku terapii przeciwnowotworowej konieczne jest dogłębne zrozumienie mechanizmu działania i regulacji ekspresji tego genu.

Badane zagadnienia i ich opis są trudne. W komórkach zarówno normalnych jak i nowotworowych zachodzi wiele interakcji i to że dany produkt genu ma jakiś efekt na jeden typ komórek nie znaczy, że to samo musi wystąpić w innym typie, co więcej czasami efekty są trudne do zrozumienia nawet w dość podobnych układach. Często też efekty stwierdzane *in vitro* nie powtarzają się w doświadczeniach *in vivo*.

Bardzo podziwiałam opanowanie zagadnienia przez doktorantkę, spis cytowanej literatury ma 439 pozycji, i sądząc po tym jak pisze doktorantka znakomicie i dogłębnie rozumie tę naprawdę trudną dziedzinę. Wstęp jest zwięzły, i jest wzbogacony w szereg schematów mających pokazywać jakie czynniki są indukowane przez hipoksję (powszechnie występującą w guzach litych).

W zasadzie bym chętnie była widziała nawet może zamiast schematu ze stadiami raka płuc (bo to jest potem mało przydatne) schemat z rolą różnych czynników omawianych we wstępie jako czynników prognostycznych lub wpływających na terapię. Można by potem to zestawzić z wynikami uzyskanymi w czasie pracy nad rozprawą doktorską.

W czasie wykonywania eksperymentów doktorantka stosowała wiele technik biologii molekularnej. Pragnę podkreślić, że stosowała zarówno hodowle komórek jak i model myszy jak i próbki od pacjentów; w materiałach i metodach podane są też zgody odpowiednich komisji etycznych zarówno dotyczących pracy z myszami jak i materiałami od pacjentów.

Wyniki omówione są bardzo zwięzłe i podsumowanie podane na końcu wyników (Summary) i na końcu dyskusji (Conclusions) sprowadza się do kilku punktów. Nadekspresja Nrf2 obniża potencjał rakotwórczy komórek linii komórkowej niedrobnokomórkowego raka płuc (obniża i ich podziały i ich migrację), ale podwyższa ekspresję fosforylasy tymidynowej, która ma działanie proangiogenne. w procesie tym pośredniczy oksygenaza hemowa 1 (HO-1), jako że nadekspresja obu białek daje podobny fenotyp a wyciszenie HO-1 częściowo znosi efekty nadekspresji Nrf2. Nrf2 i HO-1 biorą udział w regulacji fosforylasy tymidynowej, a nadekspresja TP o dziwo daje obniżenie potencjału rakotwórczego, choć z drugiej strony (dobry przykład złożoności badanego systemu) nadekspresja TP daje także efekt proangiogeny. Nadekspresja tego enzymu w komórkach linii niedrobnokomórkowego raka płuc a także w linii komórek śródbłonna HUVEC także daje zwiększony potencjał angiogeny. Ten efekt proangiogeny nie jest wyłączany przez zahamowanie ekspresji HO-1.

Praca napisana jest po angielsku, zaś jej streszczenie (Abstract, ale po polsku Streszczenie a po francusku Resume) także po polsku i po francusku. Język jest dobry, choć brakuje sporo „the”. Bardzo często występuje „evidenced” (wykazano) rzadko stosowany po angielsku. Ogólnie praca jest dobrze napisana pod względem klarowności, stylu i poprawności i aspektów formalnych. Warto może jednak wspomnieć o dwóch sprawach natury formalnej – praca wysłana do druku (cytowana na ogół jako Skrzypek et al. in submission albo in resubmission) to są w momencie pracy dane nieopublikowane lub informacja ustna. Ponieważ praca doktorska jest pisana w pierwszej osobie, niewłaściwe jest także podanie na str. 117 „We have shown...” z odniesieniem do publikacji Taha i wsp. (nr

411 w spisie publikacji), która jest publikacją grupy prof. Dulaka, ale na tyle na ile jestem w stanie stwierdzić pani mgr Tertil nie jest jej współautorką. Z drugiej strony należy zaznaczyć, że w wielu miejscach pracy autorka bardzo skrupulatnie zaznacza gdy ktokolwiek brał udział w opisywanych doświadczeniach lub udostępniał wektory itp.

.Prace tego typu mają bardzo duże znaczenie w poznawaniu procesów zachodzących w komórkach nowotworowych. Mogą mieć też realne znaczenie w projektowaniu terapii a w przypadku raka płuc, który jest częstym nowotworem i ma na ogół złe rokowania i bardzo potrzebne są nowe dane prowadzące do skuteczniejszych terapii.

Praca doktorska mgr Magdaleny Tertil spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim. Zwracam się więc do Rady Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie pani mgr Tertil do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na to, że sama praca jest wyjątkowo dobra a jej autorka jest pierwszym autorem pracy przeglądowej o stresie oksydacyjnym w angiogenezie, która ukazała się w 2010 r. (Curr Pharm Des IF 4,8), zaś praca, w której jest pierwszym autorem i obejmuje część wyników doktoratu jest obecnie poprawiana po recenzjach w bardzo dobrym czasopiśmie i powinna niebawem być przyjęta do druku zwracam się o wyróżnienie pracy odpowiednią nagrodą. Jestem zresztą przekonana że efektem tej pracy będzie więcej niż ta jedna publikacja doświadczalna.

Warszawa, 28.11.2012

UNIWERSYTET WARSZAWSKI
WYDZIAŁ BIOLOGII
INSTYTUT GENETYKI I BIOTECHNOLOGII
prof. dr hab. Ewa Bartnik