

Łódź, dn. 14 marca 2023 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Eweliny Sochackiej
„Rola neuromedyny U (NMU) w regulacji potencjału migracyjnego komórek
raka jelita grubego”

Praca doktorska mgr Eweliny Sochackiej została wykonana w Pracowni Sygnalizacji Komórkowej Instytutu Biologii Medycznej Polskiej Akademii Nauk pod kierunkiem dr hab. Joanny Bonceli, prof. IBM PAN oraz promotora pomocniczego dr Patrycji Przygodzkiej. Celem badań było zweryfikowanie hipotezy badawczej, zgodnie z którą neuromedyna U (NMU) reguluje potencjał migracyjny oraz inwazyjny komórek raka jelita grubego (RJG).

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska, przygotowana w języku polskim, obejmuje łącznie 115 stron maszynopisu i przyjęła formę pracy monograficznej podzielonej klasycznie na 6 następujących rozdziałów: Wstęp, Cele pracy, Materiały i metody, Wyniki, Dyskusja oraz Wnioski. Wyżej wymienione rozdziały zostały uzupełnione o streszczenia w języku polskim i w języku angielskim, bibliografię, alfabetyczny wykaz skrótów umieszczonych w pracy oraz chronologiczne wykazy rycin i tabel umieszczonych w pracy.

Co ważne, praca przygotowana została bardzo starannie, odnalazłem jedynie drobne błędy edycyjne czy językowe, za co należą się wyrazy uznania dla Doktorantki oraz Pani Promotor i Promotora pomocniczego.

We Wstępie Doktorantka w bardzo przystępny, a jednocześnie wyczerpujący sposób wprowadza nas w tematykę prowadzonych badań. Opisała molekularne i genetyczne podstawy RJG, przedyskutowała proces migracji komórek nowotworowych w RJG oraz zjawisko przejścia epithelialno-mezenchymalnego, a także odniosła się do roli NMU w procesie nowotworzenia. Co ważne, w omawianym rozdziale Doktorantka wykazała się szeroką, dobrze ugruntowaną wiedzą z obszaru badań podstawowych, jak i klinicznych. Można jedynie zasugerować uzupełnienie podrozdziału „1.6. Diagnostyka i klasyfikacja RJG” o konieczność kwalifikacji do wykonania badań przesiewowych w oparciu o wywiad z pacjentem oraz analizę historii choroby; można wspomnieć również o objawach, które wskazują na zasadność diagnozy w kierunku RJG. Niemniej jednak brak tych informacji w tekście rozprawy nie jest poważnym uchybieniem.

Cel główny i cele szczegółowe rozprawy zostały jednoznacznie określone: Doktorantka zaplanowała m.in. charakterystykę wybranych linii komórek RJG pod kątem ekspresji NMU oraz receptorów NMUR1, NMUR2, analizę aktywacji kinaz białkowych ERK1/2 oraz zmian w poziomie wapnia w komórkach RJG z ekspresją NMUR1 lub NMUR2 pod wpływem NMU, a także ocenę roli NMU w procesie migracji oraz inwazji

z wykorzystaniem wyselekcjonowanych linii komórkowych RJG ze stabilną nadekspresją NMU. Warto podkreślić, że wszystkie cele zostały osiągnięte w toku dalszych badań.

Rozdział Materiały i metody jest bardzo obszernym podsumowaniem technik zastosowanych przez Doktorantkę w trakcie realizacji prac badawczych. Zakres badań jest imponujący - należy pogratulować Doktorantce doskonałego opanowania metodologii, obejmującej hodowlę komórkową oraz techniki z obszaru biochemii. Niewątpliwie należy również pogratulować Pani Promotor i Promotorowi pomocniczemu, które zapewniły dostęp do nowoczesnej aparatury i niezwykle szerokiego panelu metod. Dzięki temu otrzymane wyniki tworzą kompletną charakterystykę badanych procesów.

W tym miejscu chciałbym jedynie zapytać Doktorantkę o to, dlaczego w teście mobilizacji wapnia oraz migracji i inwazyjności stosowała medium pozbawione FBS. Jestem przekonany, że Doktorantka nie będzie miała problemu z odpowiedzią na to pytanie.

W rozdziale Wyniki Doktorantka podsumowuje uzyskane dane doświadczalne, popierając tekst właściwie dobranymi i odpowiednio przygotowanymi rycinami i tabelami. W kolejnych rozdziałach (Dyskusja oraz Wnioski) Doktorantka omawia najważniejsze obserwacje i osiągnięcia badawcze swojej pracy eksperymentalnej, wskazując na transdukcję sygnału NMU-NMUR2 jako jeden z istotnych mechanizmów komórkowych prowadzących do zmiany fenotypu komórek RJG na bardziej inwazyjny. Dyskusja jest bardzo dojrzała, a Doktorantka umiejętnie nawiązuje do doniesień literaturowych w kontekście znaczenia dokonanych przez siebie odkryć.

Nawiązując do Dyskusji i Wniosków chciałbym prosić Doktorantkę o odpowiedź na dwa pytania: 1. Czy – w kontekście uzyskanych rezultatów – możliwe jest wskazanie jednej linii komórkowej, która byłaby idealnym modelem do badań nad RJG? 2. Czy w opinii Doktorantki jest szansa na zvalidowanie elementu/ów ścieżki sygnalizacyjnej NMU/NMUR jako biomarkerów również z krwi (czy tylko materiału biopsyjnego / operacyjnego)?

Co istotne, rzetelność i jakość uzyskanych przez Doktorantkę wyników zostały pozytywnie zvalidowane poprzez publikację w renomowanym czasopiśmie *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Eweliny Sochackiej spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668) i składam Komisji ds. Stopni Naukowych w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne Uniwersytetu Łódzkiego wniosek o jej przyjęcie i dopuszczenie do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

Ze względu na wysoki poziom merytoryczny recenzowanej rozprawy doktorskiej oraz potencjalnie duże znaczenie uzyskanych wyników dla świata nauki wnioskuję również o jej wyróżnienie. Warto w tym miejscu zaakcentować rangę czasopisma, w którym opublikowane zostały wyniki badań Doktorantki. Czasopismo *Journal of Experimental &*



UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

Clinical Cancer Research (wydawca: BioMed Central) plasuje się na 19 miejscu (wśród 360 czasopism) w kategorii medycyna, podkategorii onkologia oraz na 14 miejscu (na 210 czasopism) w kategorii medycyna, podkategorii badania nad nowotworami („*cancer research*”) – percentyle odpowiednio 94 i 93%. Ponadto, współczynnik sukcesu w publikowaniu w czasopiśmie zbliżony jest do 10%.

Dodatkowo, należy podkreślić bogactwo warsztatu badawczego, jakim posługiwała się Doktorantka. Metody, przy użyciu których Doktorantka uzyskała wyniki dyskutowane w rozprawie stanowią ciekawy i różnorodny zestaw, a ich opanowanie wymagało dużego zaangażowania ze strony Doktorantki.