



Pracownia Multiomiki Chorób Człowieka
Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej
im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk
ul. A. Pawińskiego 5, 02-106 Warszawa

Akceptuję
Hojm

IMD
Polska Akademia Nauk

Warszawa 11.04.2023

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ MGR MATEUSZA GIELATY

pt. „Charakterystyka inwazyjnych komórek raka piersi z wykorzystaniem nowatorskiego systemu reporterowego alfa-katuliny”

Rozprawa doktorska pana mgr Gielaty jest istotnym wkładem w badanie roli mało poznanego białka CTNNAL1 (alfa-katuliny) w inwazyjnym i angiogennym potencjale ludzkich komórek nowotworowych potrójnie negatywnego raka piersi.

Rozprawa składa się ze zwięzłego streszczenia wyników, omówienia publikacji wchodzących w skład rozprawy, w tym krótkiego wprowadzenia teoretycznego, a następnie dwóch pierwszoautorskich publikacji doktoranta - przeglądowej i doświadczalnej. Dodatkowo dołączone są deklaracje udziału w publikacjach pozostałych autorów i analiza bibliometryczna publikacji. Całość pozwala ocenić wkład mgr Gielaty w obydwu publikacjach jako kluczowy, a znajomość omawianych zagadnień jako bardzo dobrą.

Pierwsza publikacja jest szczegółowym podsumowaniem dotychczasowego stanu wiedzy na temat alfa-katuliny. Poza opisem znanych roli białka w rozwoju układu nerwowego i obecności w nowotworach, autorzy zwrócili uwagę na rolę alfa-katuliny w podstawowych procesach fizjologii cytoszkieletu i m.in.. w związku z tym problem z potencjalnym potraktowaniem alfa-katuliny jako bezpośredniego celu terapii antynowotworowych. Zwrócona została też uwaga, że choć znany jest fakt obecności wysokiego poziomu alfa-katuliny w komórkach nowotworowych, mechanizm wpływu białka na te komórki był praktycznie nieznan.

Druga publikacja odpowiada na potrzeby funkcjonalnego badania alfa-katuliny w nowotworach. Wykorzystując fakt występowania podwyższonej ekspresji alfa-katuliny w inwazyjnych komórkach nowotworowych doktorant stworzył system reporterowy (użyty *in vitro* oraz w heteroprzeszepach u myszy) oparty o promotor katuliny, w celu zademonstrowania heterogenności inwazyjnych komórek nowotworowych, ich plastyczności i uczestnictwa w zjawisku mimikry naczyńopodobnej. W doświadczeniach udało się pokazać, iż poziom ekspresji alfa-katuliny (szczególnie wysoki w inwazyjnych komórkach potrójnie negatywnego raka piersi) wpływa na właściwości adhezyjne i migracyjne komórek nowotworowych. Pokazano też, że zwiększona

plastyczność komórek raka piersi może prowadzić do zwiększonej macierzystości i możliwości przeprowadzenia procesu mimikry naczyniopodobnej, która pomaga komórkom guza pierwotnego w przejściu epitelialno-mezenchymalnym. Został także określony program transkrypcyjny, korelujący z obecnością wysokiego poziomu alfa-katuliny w komórkach nowotworowych.

Podsumowując, nowatorski charakter rozprawy jest dla mnie jej najsilniejszym aspektem – pokazanie roli mało poznanego białka w migracji komórek *in vitro* i procesach towarzyszących tworzeniu guzów *in vivo*, a także pokazanie programu ekspresji genów zależnego od alfa-katuliny. Zarówno pracę przeglądową jak doświadczałą oceniam bardzo wysoko. Jediną, drobną uwagą krytyczną jest niedopracowanie edytorskie podsumowań towarzyszących publikacjom – zdarzają się błędy literowe, połączone słowa czy nieuzasadnione anglicyzmy (np.. "target" zamiast po prostu "cel"). Są to jednak drobiazgi niezmieniające mojej bardzo wysokiej oceny pracy. Rozprawa spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). Przeszłam Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych WUM wnioski o dopuszczenie mgr. Mateusza Gielaty do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wnioskuje o wyróżnienie dla rozprawy. Uzasadnieniem wyróżnienia jest dla mnie nie tylko pierwsze autorstwo dwóch opublikowanych prac o wysokim poziomie naukowym, ale także zdobycie przez doktoranta grantu NCN Preludium, który pomógł sfinansować przedstawione w rozprawie badania.

Moje dodatkowe pytanie naukowe:

1. Skąd może wynikać pozytywna korelacja wysokiego poziomu alfa-katuliny i istotnych statystycznie zmian względnie dużego programu transkrypcyjnego? Czy wiadomo, że alfa-katulina wpływa bezpośrednio na transkrypcję np. regulując poziom czy funkcję znanych czynników transkrypcyjnych takich jak wymienione w analizie regulatorów transkrypcyjnych VEGF, HGF i MYC?

Z gratulacjami i wyrazami szacunku



Dawid Walerych