

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Pauliny Pietras

pt. „*Analiza udziału krypt komórkowych i granuli stresu w procesach zwiększających zdolności przeżyciowe komórek nowotworowych po ich ekspozycji na leki przeciwnowotworowe*”

Ocena merytoryczna

Rozprawa doktorska skupiająca się na kompleksowej analizie roli granuli stresowych (SG) w biologii komórkowej eukariotycznej wnosi znaczący wkład w zrozumienie mechanizmów odpowiedzi komórkowej na stres, ich implikacji w rozwoju chorób nowotworowych, neurodegeneracyjnych i reakcjach na infekcje wirusowe. Składająca się z trzech publikacji, których doktorantka jest pierwszą autorką - przeglądowej i dwóch oryginalnych - praca przedstawia szerokie spektrum zagadnień, od podstawowych mechanizmów formowania SG, przez ich molekularny skład i funkcje w procesach komórkowych, po potencjalne zastosowania terapeutyczne.

Artykuł **“Molecular structure of stress granules and their role in the eukaryotic cell”** jest przeglądem naukowym stanowiącym cenną syntezę wiedzy na temat SG, prezentującą zarówno podstawowe mechanizmy ich tworzenia, jak i zaawansowane koncepcje dotyczące roli SG w patologii. Tekst przedstawia złożoność mechanizmów regulacyjnych prowadzących do formowania SG oraz ich znaczenia w kontekście stresu komórkowego, sygnalizacji komórkowej i wpływu na przebieg różnych chorób. W tym opisie brakowało mi informacji jakie są potencjalne mechanizmy, dzięki którym SG mogą odgrywać różne role w zależności od kontekstu komórkowego i stanu patologicznego. **Czy istnieją specyficzne markery lub składniki SG, które mogłyby służyć jako cele terapeutyczne w leczeniu chorób nowotworowych lub neurodegeneracyjnych? Jak różnorodność bodźców stresowych wpływa na heterogeniczność kompozycji SG i jak to przekłada się na ich funkcjonalność w komórce? Jak formowanie SG wpływa na cykl życiowy wirusów RNA i DNA oraz jak można wykorzystać te mechanizmy w terapii antywirusowej?** Prosiłbym doktorantkę, aby odniosła się do tych kwestii podczas obrony.

Publikacja pt. **“MVP expression facilitates tumor cell proliferation and migration supporting the metastasis of colorectal cancer cells.”** przedstawia wyniki badań nad rolą białka MVP (Major Vault Protein) w kontekście chemioterapii, odporności na leki, rozwoju i progresji nowotworów, ze szczególnym uwzględnieniem glejaka wielopostaciowego i raka jelita grubego. Autorka koncentruje się na związku między ekspresją MVP a zdolnościami migracyjnymi i inwazyjnymi komórek nowotworowych, biorąc pod uwagę mechanizmy molekularne leżące u podstaw tych procesów. Wyróżnia się przede wszystkim próbą połączenia wyników eksperymentalnych z potencjalnymi zastosowaniami klinicznymi, szczególnie w kontekście lekooporności. Prosiłbym Autorkę, aby odniosła się do tych pytań podczas obrony: **Czy różnice w poziomie ekspresji MVP między różnymi pacjentami mogą**

być wykorzystane do indywidualizacji terapii nowotworowych? Jakie inne białka lub szlaki sygnałowe, oprócz EGFR/PI3K i szlaku mTOR, mogą być zaangażowane w działanie MVP w kontekście nowotworów? W jakim stopniu wyłączenie ekspresji MVP wpływa na wrażliwość komórek nowotworowych na inne niż winorelbina, leki przeciwnowotworowe? Wyniki zaprezentowanych badań stanowią cenny wkład w zrozumienie roli MVP w rozwoju i progresji nowotworów, a także w opracowywaniu nowych strategii terapeutycznych. Jednakże, w celu dokładniejszego zrozumienia mechanizmów działania MVP i jego potencjalnego zastosowania w terapii, konieczne są dalsze badania na modelach *in vivo*.

Przedstawiony tekst dotyczący manuskryptu pt. „*Translation inhibition and suppression of stress granules formation by cisplatin.*” koncentruje się na analizie alternatywnych mechanizmów działania cisplatyny, leku przeciwnowotworowego na bazie platyny, który jest szeroko stosowany w terapii różnych typów nowotworów. Autorka przedstawia wyniki wskazujące, że cytotoksyczność cisplatyny może wynikać nie tylko z indukowanego uszkodzenia DNA, ale również z wpływu na potranskrypcyjną regulację ekspresji genów, w tym biosyntezę białka i procesy związane z metabolizmem RNA. Tekst zapewnia wszechstronne spojrzenie na cisplatynę, ujawniając jej zdolność do hamowania tworzenia kanonicznych granul stresowych (SG), co prowadzi do obniżenia zdolności komórek do przetrwania stresu poprzez agregację podjednostek rybosomu. Ciekawym odkryciem jest również, że cisplatinowe SG różnią się składem białkowym od kanonicznych SG, ponadto nie są zależne od fosforylacji eIF2 α , co odróżnia je od tradycyjnie indukowanych SG. Efekty te sugerują zupełnie nowy mechanizm działania cisplatyny, który może przyczyniać się do jej cytotoksyczności niezależnie od uszkodzenia DNA. Odkrycie, że cisplatinę hamuje tworzenie kanonicznych SG, rodzi pytanie o potencjalne interakcje z innymi lekami i ich współdziałanie w terapii nowotworowej, które warto zbadać w przyszłych studiach.

Prosiłbym Autorkę o odniesienie się do tych pytań: **Jakie inne leki przeciwnowotworowe, oprócz cisplatyny, mogą indukować formowanie specyficznych SG i jak to wpływa na ich mechanizm działania? Czy możliwe jest zidentyfikowanie konkretnych markerów SG indukowanych przez cisplatynę, które mogą służyć jako biomarkery w terapii nowotworowej? Jakie implikacje kliniczne może mieć różnica w składzie i mechanizmie formowania SG indukowanych przez cisplatynę w porównaniu do kanonicznych SG? Jak długotrwałe traktowanie tą substancją wpływałoby na komórkowy krajobraz stresowy i czy może to prowadzić do stałych zmian w odpowiedzi komórek nowotworowych na stres?**

Podsumowanie

Rozprawa jest dobrze napisana i stanowi cenny wkład w dziedzinę nauki. Autorka dokładnie analizuje aktualny stan wiedzy, formułując przy tym pytania i sugestie do dalszych badań, co może inspirować przyszłe eksploracje naukowe. Zwraca również uwagę na potencjalne aplikacje terapeutyczne wynikające z analiz SG, podkreślając możliwości wykorzystania tej

wiedzy w opracowywaniu nowych strategii leczenia. W celu dalszego zwiększenia wartości i przystępności przedstawionych informacji, zalecałbym opracowanie graficznego abstraktu lub modelu, który wizualnie podsumuje główne koncepty i wnioski pracy. Wprowadzenie takiego elementu mogłoby ułatwić czytelnikom szybkie zrozumienie złożonych mechanizmów i relacji między SG a różnymi stanami patologicznymi, stanowiąc jednocześnie atrakcyjne uzupełnienie pisemnej części rozprawy.

Podsumowując, wysoko oceniam jakość merytoryczną rozprawy doktorskiej mgr Pauliny Pietras. Spełnia ona w pełni wymogi art. 187. ust. 1. i 2. Ustawy z dn. 20.07.2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668 ze zm.) w zakresie szerokiej wiedzy ogólnej doktorantki, umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, jak również przedmiotu rozprawy, którym jest oryginalne rozwiązanie problemu naukowego przy zastosowaniu wyników własnych badań. W związku z tym wnioskuję o dopuszczenie mgr Pauliny Pietras do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. Wojciech Pokrzywa
Laboratorium Metabolizmu Białek
Międzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej
i Komórkowej w Warszawie
ul. Ks. Trojdena 4
02-109 Warszawa