

Katedra i Oddział Kliniczny
Otorynolaryngologii i Onkologii
Laryngologicznej w Zabrze SUM w
Katowicach

41-800 Zabrze
ul. M. Curie-Skłodowskiej 10
www.sum.edu.pl

Kierownik Katedry
Prof. dr hab. n. med. Maciej Misiotek
tel.: (+48 32) 3732395
fax: (+48 32) 2717420

SEKRETARIAT
tel.: (+48 32) 3732395
fax: (+48 32) 2717420
klinikaorl.zabrze@sum.edu.pl

Ocena rozprawy doktorskiej mgr Kamili Ostrowskiej „Rola genu *METLL3* oraz procesu metylacji RNA w rozwoju płaskonabłonkowego raka głowy i szyi”

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska powstała w oparciu o trzy prace, opublikowane w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Podjęty temat w rozprawie doskonale wpisuje się w oczekiwania środowiska laryngologów, onkologów, radioterapeutów oraz przedstawicieli szeroko pojętej biologii molekularnej.

W tekście rozprawy Doktorantka w oparciu o cytowane prace używa stwierdzenia, że pomimo znaczącego postępu technologicznego w leczeniu chorych z rakiem głowy i szyi, pięcioletnie przeżycie chorych nie ulega poprawie. Zatem, wobec stale przybywających chorych istnieje pilna potrzeba wpłynięcia na efektywność diagnostyki i leczenia wymienionych chorych. Staje się to współczesnym wyzwaniem dla naukowców oraz całego personelu medycznego, biorącego udział w procesie leczenia chorych z rozpoznaniem nowotworu głowy i szyi. Należy podkreślić rolę nauki, która stała się potężnym orężem dyktującym nowoczesne kierunki leczenia chorych.

Doktorantka przedstawiła trzy, ściśle powiązane tematycznie publikacje i na podstawie opisanych w nich badań wysuwa ciekawe wnioski, które z pewnością stanowią istotny krok w rozwiązywaniu omawianych problemów onkologicznych.



Publikacja nr 1

Romanowska K, Sobecka A, Rawłuszko-Wieczorek AA, Suchorska WM, Golusiński W. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Epigenetic Landscape. Diagnostics. 2020; 11(1):34.

Przedstawiona praca podsumowuje aktualny stan wiedzy na temat zaburzeń epigenetycznych i ich wartości predykcyjnych w raku płaskonabłonkowym głowy i szyi. Z punktu widzenia rozprawy doktorskiej jako całości, najbardziej wartościowe i przydatne wydają się informacje dotyczące aktywności niekodujących RNA i metylacji RNA. Doktorantka opisuje rolę mechanizmów komórkowych w patogenezie raka. Wskazuje na czynniki wpływające na wzrost guza i potencjalne przerzutowanie. Podkreśla rolę metylacji histonów na reszcie lizyny lub argininy w regulacji genów w procesie kancerogenezy. Wnioskuje, że profil metylacji może być wykorzystany jako biomarker wykrywania choroby oraz tworzenia przerzutów. Kolejne ważne zagadnienie to działanie niekodujących RNA, zwłaszcza miRNA. Zaburzenia ekspresji wybranych miRNA koreluje z wieloma procesami tj. apoptoza, niestabilność genowa, przerzutowanie etc., co finalnie wpływa na przeżycie chorych, zatem można się spodziewać wykorzystania tego zjawiska jako biomarkera molekularnego w prognozowaniu HNSCC. Wreszcie wykazano, że zmiany w procesie metylacji RNA mogą prowadzić do wzrostu guza, migracji komórek nowotworowych oraz mogą generować oporność guza na radio/chemioterapię.

Publikacja nr 2

Romanowska K, Rawłuszko-Wieczorek AA, Marczak Ł, Kosińska A, Suchorska WM, Golusiński W. The m6A RNA modification quantity and mRNA expression level of RNA methylation-related genes in head and neck squamous cell carcinoma cell lines and patients. Biomolecules. 2021; 11(6):908.

Celem pracy było określenie poziomu ekspresji mRNA wybranych genów; metylotransferazy, demetylasy i białek rozpoznających metylację m⁶A. Jako materiał wykorzystano tkanki guza i wolne marginesy operacyjne u 45 chorych z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi. Nie stwierdzono różnic w globalnej ilości modyfikacji m⁶A i

ekspresji genów na poziomie mRNA pomiędzy tkanką nowotworową i tkanką marginesu. Po raz pierwszy określono poziom modyfikacji m⁶RNA w czterech badanych liniach komórkowych HNCSS. W przypadku genu METTL3 zaobserwowano statystycznie istotne różnice pomiędzy linią FaDu (guz dolnego gardła) a A-253 (guz gruczołu ślinowego), a także SCC-15 (nowotwór języka). Do najbardziej istotnych wyników powyższej pracy należą: – wykazanie korelacji liczby modyfikacji m⁶A w całkowitym RNA z wybraną metylotransferazą (METTL3), demetylazą (FTO) i białkami wiążącymi m⁶A (YTHDC2, YTHDF2) w tkankach nowotworowych, która sugeruje, że metylacja RNA może być zaangażowana w procesy związane z nowotworzeniem w HNSCC, – wykazanie istotnych statystycznie różnic w poziomie mRNA genów METTL3, FTO i YTHDC2 w badanych liniach komórkowych, które wskazują, że ich ekspresja może się różnić w zależności od lokalizacji guza.

Publikacja nr 3

Ostrowska K, Rawłuszko-Wieczorek AA, Ostapowicz J, Suchorska WM, Golusiński W. *The two-faced role of RNA methyltransferase METTL3 on cellular response to cisplatin in head and neck squamous cell carcinoma in vitro model*. Frontiers in Oncology. 2024; 14:1402126.

Metylotransferaza 3 (METTL3) jest głównym enzymem katalizującym przyłączenie grupy metylowej w szóstej pozycji pierścienia adenozyiny. W różnych warunkach może działać skrajnie różnie. Może być onkogenem, ale także supresorem hamującym wzrost guza. W pracy przeprowadzono badanie uwzględniające wyciszenie genu w modelu *in vitro* oraz analizę dystrybucji cyklu komórkowego, apoptozę, ekspresję markerów komórek macierzystych i zdolność tworzenia kolonii po leczeniu cisplatyną. Uzyskane wyniki wskazują, że METTL3 może być czynnikiem, który zarówno uwrażliwia, jak i nadaje oporność na cisplatynę w raku płaskonabłonkowym głowy i szyi.

Przedstawione badania i ich wyniki stanowią spójny ciąg badawczy i wskazują, że zmiany w procesie metylacji RNA stanowią istotny czynnik biorący udział w patogenezie nowotworów głowy i szyi. Wyniki są istotnym krokiem w wypracowaniu i wskazaniu

biomarkerów molekularnych oraz przyczyniają się do lepszego zrozumienia mechanizmów powstawania nowotworów głowy i szyi.

Podsumowanie

Godnym podkreślenia jest, że wszystkie przedstawione w cyklu publikacje, będące podstawą rozprawy doktorskiej prezentują bardzo wysoki poziom naukowy i stanowią bardzo znaczący wkład w naukę. Można mieć nadzieję, że z czasem będzie można wykorzystać wyniki tych badań w praktyce klinicznej, gdzie tak bardzo czekamy na wypracowanie biomarkerów molekularnych procesu nowotworowego. Na uwagę zwraca też ogólny dorobek naukowy Doktorantki. Widać determinację i konsekwencję w realizowaniu kariery naukowej mgr Kamili Ostrowskiej. Piękny dorobek, staże w renomowanych ośrodkach naukowych na świecie, mimo tak młodego wieku pozwalają bardzo optymistycznie patrzeć w przyszłość. Dodatkowym atutem przedstawionych prac i dorobku jest fakt, że odbywa się to w gronie specjalistów wielu różnych dziedzin. Multidyscyplinarność, a także rola lidera jest dowodem dorosłości naukowej i badawczej Doktorantki.

Wniosek końcowy

Pragnę jednoznacznie stwierdzić, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr Kamili Ostrowskiej stanowi oryginalne rozwiązanie zagadnienia naukowego, wskazuje na bardzo dobrą znajomość poruszanej, niełatwej problematyki i na umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych. Zawarte w rozprawie treści mają znaczenie poznawcze, ale też bardzo ważny wymiar praktyczny.

Opierając się na przedstawionej ocenie, uważam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U z 2021r., poz 478 ze zm) i dlatego przedstawiam wniosek Radzie Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o

uznanie pracy za prawidłowo zaplanowaną i zrealizowaną rozprawę doktorską i dopuszczenie mgr Kamili Ostrowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto zwracam się z wnioskiem o wyróżnienie przedstawionej pracy ze względu na bardzo wysoki poziom merytoryczny oraz bardzo istotny wkład w rozwój nauki.



Prof. dr hab. n. med. Mirosław Niziołek

