



MUZEUM I INSTYTUT ZOOLOGII
POLSKA AKADEMIA NAUK

ul. Wilcza 64
00-679 Warszawa

Tel.: 22 62 87 304
Tel./Fax: 22 62 96 302

E-mail:
sekretariat@miiz.waw.pl

Warszawa, 28.03.2023 r.

Prof. dr hab. Tadeusz Malewski

Pracownia Technik Molekularnych i Biometrycznych

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr farm. Lias Saed
pt. „Ocena znaczenia prognostycznego ekspresji genu HMGA1
w raku płuca“

Rak płuca, w skali światowej, jest najczęstszą przyczyną śmierci z powodu nowotworów złośliwych, obok raka prostaty i jelita grubego wśród mężczyzn oraz raka piersi i raka jelita grubego wśród kobiet. Te cztery typy nowotworów odpowiadają za prawie połowę wszystkich zgonów nowotworowych, przy czym sam rak płuca stanowi przyczynę ponad 1/4 tych przypadków. Ponadto, prognozowany jest dalszy wzrost zachorowalności na raka płuc o około dwie trzecie wartości obecnych wskaźników. Rak niedrobnokomórkowy płuca jest najczęstszą postacią raka płuca i stanowi ponad 80% wszystkich rozpoznanych nowotworów płuca.

Pomimo stałego postępu w diagnostyce i terapii 5-letnie przeżycia pozostają niezadowolające z powodu diagnozowania na późnym etapie rozwoju oraz trudnością w odróżnianiu podtypów i ograniczoną wiedzą na temat mechanizmów patogenez. Skuteczność terapii celowanej zależy od znajomości molekularnych mechanizmów leżących u podstawy nowotworu. Czynniki molekularne mają zastosowanie do oceny rokowania oraz określenia prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie. W tym celu poszukuje się coraz to nowszych wskaźników na poziomie molekularnym, dzięki którym będzie możliwa precyzyjna kwalifikacja chorych do leczenia przeciwnowotworowego, a tym samym leczenie to będzie bardziej skuteczne.

W pracy przedstawiono ocenę znaczenia prognostycznego ekspresji genu *HMGAI* w raku płuca. Białko kodowane przez gen *HMGAI* należy do grupy białek o tzw. wysokiej ruchliwości elektroforetycznej (*ang. high mobility group proteins*, HMG) i jest niehistonowym białkiem biorącym udział w modulowaniu struktury nukleosomów i chromatyny. Wysoka ekspresja *HMGAI* jest charakterystyczna dla tkanek embrionalnych, natomiast w dojrzałych zróżnicowanych komórkach jest niewykrywalna lub występuje na niskim poziomie.

Udział genu *HMGAI* w nowotworzeniu skłonił Doktoranta do poszukiwania możliwości zastosowania stopnia ekspresji genu *HMGAI* na poziomie mRNA i białka jako czynnika prognostycznego rozwoju niedrobnokomórkowego raka płuca. Wartość prognostyczną poziomu ekspresji genu *HMGAI* wykazano w przypadku niektórych nowotworów (np.: rak trzustki, żołądka, endometrium). W raku płuca badania, jak dotąd nie przyniosły jednoznacznych wyników i nasza wiedza na temat jego znaczenia pozostaje wciąż ograniczona.

W związku z tym wybór tematu rozprawy doktorskiej należy uznać za trafny i merytorycznie uzasadniony. Założenia i cele zostały jasno i precyzyjnie sformułowane. Doktorant sformułował dwa cele pracy:

1. ocenę wartości prognostycznej poziomu ekspresji genu *HMGAI* w raku płuca przy wykorzystaniu publicznie dostępnych danych zgromadzonych w bazach genomowych
2. ocenę wartości prognostycznej poziomu ekspresji genu *HMGAI* w tkance nowotworowej i krwi pozyskanych od chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Oryginalność pracy Autora polega na wykorzystaniu obszernych zgromadzonych w publicznie dostępnych repozytoriach danych ekspresji genów. Stanowią one cenny materiał badawczy jednak często uważane są za mniej wartościowe niż dane eksperymentalne. Doktorant przeprowadził badania na imponującej liczbie danych zgromadzonych w ponad dziesięciu bazach. Mocną stroną pracy jest metodyka. Na uwagę zasługuje umiejętne połączenie metod bioinformatycznych z eksperymentalnymi.

Uzyskane przez Doktoranta wyniki badań zawierają rzetelną i wyczerpującą analizę i interpretację danych. Wiarygodność otrzymanych wyników nie budzi wątpliwości ponieważ oparte są one na licznych materiale badawczym.

Spośród wielu interesujących i cennych wyników otrzymanych przez Autora zwracają uwagę dane w publikacji "Prognostic Significance of HMGA1 Expression in Lung Cancer Based on Bioinformatics Analysis". W analizie *in-silico* doktorant wykazał, że gen *HMGA1* ulega nadekspresji zarówno w niedrobnokomórkowym, jak i w drobnokomórkowym raku płuca, a stopień ekspresji zależał od poziomu metylacji tego genu. Podwyższona ekspresja wiązała się z krótszym czasem przeżycia całkowitego i wolnego od progresji wśród pacjentów z gruczolakorakiem, ale nie u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym płuca.

Następnie Doktorant rozwinął badania *in-silico* o eksperymentalną analizę ekspresji genu *HMGA1* równolegle w pozyskanej śródoperacyjnie tkance nowotworowej i krwi obwodowej pobranej od pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Otrzymane wyniki pozwoliły stwierdzić, że średni poziom ekspresji *HMGA1* we krwi systematycznie zmniejszał się do momentu rozpoznania nowotworu do 1 roku po operacji, a poziom ekspresji we krwi był istotnie wyższy u palaczy w porównaniu z niepalącymi.

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska Pana **Lias Saeda** składa się z trzech publikacji. Stanowią one spójny, wzajemnie uzupełniający się cykl. Dobór prac stanowiących jednotematyczny cykl publikacji został dokonany spójnie, logicznie i konsekwentnie.

Podsumowując uważam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska mgr farm. **Lias Saeda**, stanowi oryginalne dzieło naukowe, a uzyskane wyniki są dobrze uzasadnione rezultatami odpowiednio zastosowanych metod badawczych. Uważam, że rezultaty te są wiarygodne i oryginalne, w znaczący sposób stanowiące *novum* naukowe. Autor wykazał zarówno wystarczające kompetencje w stosowaniu nowoczesnych narzędzi analizy danych jak i profesjonalizm w znajomości molekularnych mechanizmów kancerogenezy oraz szlaków sygnałowych warunkujących rozwój nowotworów.

Stwierdzam zatem, że rozprawa doktorska mgr **Lias Saeda** pt. „**Ocena znaczenia prognostycznego ekspresji genu HMGA1 w raku płuca**“ spełnia warunki określone w art 187 stawiane rozprawom doktorskim ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. o szkolnictwie wyższym i nauce oraz niniejszym **wnoszę o dopuszczenie mgr farm. Lias Saeda do dalszych etapów przewodu doktorskiego**. Ponadto, ze względu na wysokie znaczenie uzyskanych wyników i ich publikacje w czasopismach o wysokim IF **rekomenduję Radzie Naukowej jej wyróżnienie**.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'L. Saeda', is centered on the page below the main text.