



Poznań, 01.09.2022

Prof. UAM dr hab. inż. Jakub D. Rybka
Z-Ca Dyrektora ds. naukowych - biotechnologia
Centrum Zaawansowanych Technologii
UAM

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

mgr Małgorzaty Grabowskiej
z tytułu

„Wykorzystanie niekodujących RNA i nanotechnologii w regulacji ekspresji wybranych białek macierzy zewnątrzkomórkowej glejaka i raka piersi”

pod kierunkiem prof. ICHB PAN dr hab. Katarzyny Rolle

Podstawa: Uchwała Rady Naukowej IChB PAN z dnia 8 czerwca 2022

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska pani mgr Małgorzaty Grabowskiej została zrealizowana w Zakładzie Neuroonkologii Molekularnej Instytutu Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu. Rozprawa pt. „Wykorzystanie niekodujących RNA i nanotechnologii w regulacji ekspresji wybranych białek macierzy zewnątrzkomórkowej glejaka i raka piersi” napisana jest w języku polskim i oparta jest na zestawie pięciu prac opublikowanych w latach 2019-2022. Cztery prace mają charakter eksperymentalny a jedna praca stanowi rozdział w książce o charakterze przeglądowym. Doktorantka w przypadku trzech prac jest pierwszą autorką, w przypadku jednej pracy pierwszą autorką równorzędną a przypadku jednej pracy drugą autorką. Sumarycznie prace zawarte w rozprawie doktorskiej przedstawiają następujące wartości: IF to 11,29; pkt MEiN to 460.

Praca wykonana została pod kierunkiem pani prof. Katarzyny Rolle, uznanej ekspertki w dziedzinie biologii molekularnej nowotworów.

Oceniana rozprawa doktorska została przedstawiona na 72 stronach maszynopisu w języku polskim. Tytuł rozprawy został sformułowany poprawnie i odpowiada przedstawionym w ramach pracy результатам badań. Rozprawę doktorską otwiera Wykaz prac naukowych oraz jednostronicowe streszczenie pracy w językach polskim i angielskim. Dalsza część pracy została podzielona na siedem części. W pierwszej części, Doktorantka przedstawia wykaz skrótów, następnie cel. Dalsze rozdziały to: bardzo obszerne wprowadzenie, omówienie prac naukowych wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, wnioski, bibliografia oraz lista

załączników. Pracę domykają oświadczenia o wkładzie kandydata w pracy naukowej wchodzące w skład rozprawy doktorskiej oraz pięć publikacji.

Przedstawione przez Panią mgr Małgorzatę Grabowską elementy pracy są przygotowane starannie a wykorzystane źródła potwierdzają bardzo dobrą znajomość literatury.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr Małgorzaty Grabowskiej dotyczy spójnego tematycznie zagadnienia obejmującego badania nad udziałem macierzy zewnątrzkomórkowej w procesie nowotworzenia. Praca stanowi nowość w ujęciu biologii molekularnej nowotworów oraz wykorzystania RNA z elementami nanotechnologii.

Celami pracy w szczególności były: badanie wpływu niekodujących RNA na poziom kluczowych dla ECM białek; poszukiwanie i badanie możliwości wykorzystania nowych narzędzi nanotechnologicznych w celu dostarczania regulatorowych RNA do komórek oraz weryfikacja wykorzystania składników ECM w potencjalnej terapii nowotworów.

Ważnym i istotnym elementem rozprawy było zdefiniowanie szczegółowych celów badawczych w odniesieniu do poszczególnych publikacji.

Za cel pracy **Grabowska M***, Kuczyński K*, Piwecka M, Rabiasz A, Zemła J, Głodowicz P, Wawrzyniak D, Lekka M, Rolle K. „miR-218 affects the ECM composition and cell biomechanical properties of glioblastoma cells.” przyjęto określenie wpływu hsa-miR-218-5p na skład macierzy zewnątrzkomórkowej i właściwości biomechaniczne komórek glejaka. Oceniono poziom ekspresji miR-218 oraz tenascyny-C i syndekanu-2 w tkankach pochodzących od pacjentów z guzami mózgu. Autorka przeprowadziła analizę właściwości biomechanicznych komórek w wyniku regulacji poziomu ekspresji białek ECM poprzez miR-218.

Celem pracy **Grabowska M**, Grześkowiak BF, Szutkowski K, Wawrzyniak D, Głodowicz P, Barciszewski J, Jurga S, Rolle K, Mrówczyński R. „Nano-mediated delivery of double-stranded RNA for gene therapy of glioblastoma multiforme.” Było przedstawienie zastosowania nanocząstek magnetycznych w potencjalnym podejściu terapeutycznym glejaka opartym na interferencji RNA skierowanej przeciwko tenascynie-C.

W pracy Wawrzyniak D, **Grabowska M**, Głodowicz P, Kuczyński K, Kuczyńska B, Fedoruk-Wyszomirska A, Rolle K. „Down-regulation of tenascin-C inhibits breast cancer cells development by cell growth, migration, and adhesion impairment.” przedstawiono wykorzystanie technologii RNAi oraz cząsteczkę ATN-RNA do hamowania procesu nowotworzenia w raku piersi.

Celem pracy **Grabowska M**, Misiorek JO, Zarębska Ż, Rolle K. „Applications of noncoding RNAs in brain cancer patients. Clinical applications of noncoding RNAs in cancer.” było przedstawienie przeglądu literaturowego podsumowujący potencjał prognostyczny, diagnostyczny i terapeutyczny miRNA, lncRNA i circRNA.

Ostatnią pracą stanowiącą dzieło stanowi publikacja **Grabowska M**, Grześkowiak BF, Szutkowski K, Wawrzyniak D, Głodowicz P, Barciszewski J, Jurga S, Rolle K, Mrówczyński R. „Nano-mediated delivery of double-stranded RNA for gene therapy of glioblastoma multiforme.” w której doktorantka opracowała protokół zastosowania MNP@PEI jako nośników RNA w potencjalnej terapii glejaka.

Prace eksperymentalne w tematyce biologii molekularnej nowotworów są niezwykle istotne z punktu widzenia społeczeństwa XXI wieku zarówno w Polsce jak i na świecie. Literatura

naukowa bogata traktuje priorytetowo zagadnienia nowotworzenia. Szczególnie ma to znaczenie w przypadku raka piersi i glejaka, czyli modeli badawczych używanych przez doktorantkę. Dodatkowo próba działań interdyscyplinarnych znacznie podnosi wartość osiągnięcia doktorantki. Jest to doskonały przykład synergii wewnątrz świata akademickiego. Uważam, że praca stanowi dobry punkt wyjścia do dalszej kariery naukowej.

Podsumowując, na podstawie wnikliwego przeglądu prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego doktorantki stwierdzam, że zaprojektowane oraz przeprowadzone przez nią eksperymenty a następnie wyciągnięte na ich podstawie wnioski przyczyniają się do pogłębienia wiedzy w zakresie biologii molekularnej nowotworów. Dodam, że jest to zbiór opublikowanych już prac, które poddane zostały już niezależnym recenzjom przez grono specjalistów konkretnych czasopism. Należy również nadmienić, że zbiór jest monotematyczny. W związku z tym poniższe pytania wynikają jedynie z ciekawości recenzenta i nie umniejszają niezwykle pozytywnego odbioru rozprawy doktorskiej pani Małgorzaty.

P1: Czy doktorantka może odnieść się do biologicznego bezpieczeństwa nanomateriałów, szczególnie w znaczeniu terapii nowotworów?

P2: Również w znaczeniu bezpieczeństwa, szczególnie po pandemii COVID-19 i szerokiej publicznej debacie bezpieczeństwa technologii RNA, chciałbym poznać zdanie doktorantki na ten temat.

P3: Czy doktorantka uważa, że nanomateriały mogą zostać użyte w koniugacji z innymi lekami?

Podsumowując, chciałbym wyraźnie zaznaczyć widoczny wkład Pani mgr Małgorzaty Grabowskiej w rozwój uprawianej dyscypliny naukowej. Sposób zaplanowania eksperymentów, zrealizowania badań, jak i forma przedstawienia wyników oraz ich analiza, świadczą o kompetencjach naukowo-badawczych Doktorantki. Szereg zastosowanych technik również uznaję za szczególnie istotny.

W mojej ocenie przedłożona do recenzji rozprawa doktorska mgr Małgorzaty Grabowskiej pt. „Wykorzystanie niekodujących RNA i nanotechnologii w regulacji ekspresji wybranych białek macierzy zewnątrzkomórkowej glejaka i raka piersi” spełnia wszystkie wymogi formalne i zwyczajowe w świetle istniejącego prawa.. Zwracam się zatem do Rady Naukowej Dyscypliny Instytutu Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk o dopuszczenie mgr Małgorzaty Grabowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, mając na uwadze walory merytoryczne recenzowanej rozprawy oraz jakość prac stanowiących jej trzon, wnoszę do Rady Naukowej o jej wyróżnienie.