



WARSZAWSKI
UNIwersYTET
MEDYCZNY

LABORATORIUM MEDYCZYNY DOŚWIADCZALNEJ

Warszawa, 22 sierpnia 2023 r.

Szanowny Pan
dr hab. inż. Marcin Kadej, prof. UW
Przewodniczący Rady Dyscypliny Naukowej Nauki Biologiczne
Uniwersytet Wrocławski

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ
PANI MGR MARTYNY AGNIESZKI SOCHACKIEJ
ZATYTUŁOWANEJ: "NOWE FUNKCJE BIAŁEK HOMOLOGICZNYCH DO
CZYNNIKÓW WZROSTU FIBROBLASTÓW"

Czynniki homologiczne do czynników wzrostu fibroblastów (FHF) to grupa czterech słabo poznanych białek, do tej pory opisywanych jako wewnątrzkomórkowe, pełniących liczne funkcje głównie w regulacji procesów neurobiologicznych (należą między innymi do regulatorów kanałów sodowych i wapniowych bramkowanych zmianą potencjału, uczestniczą w przekazywaniu sygnału w synapsach czy regulacji kształtu neuronów). Doktorantka w swoich badaniach pokazała, że białko FHF1 mimo braku klasycznej sekwencji sygnałowej kierującej do siateczki śródplazmatycznej, jest wydzielane z komórek w mechanizmie zależnym od ATPazy sodowo-potasowej, wiąże się z wolnymi receptorami FGFR1, FGFR2, FGFR3 oraz FGFR4 i pobudza przekazywanie sygnału do wnętrza komórek z błonowego receptora FGFR1. Ponadto, Doktorantka pokazała, że białka FHF w sposób zależny od pobudzenia błonowego receptora FGFR1 indukują mechanizmy chroniące komórki przed apoptozą. Doktorantka zaobserwowała także jąderkową lokalizację białka FHF1 i tworzenie przez nie kompleksu z białkami TCOF1 (bezpośrednio) oraz NOLC1 (pośrednio),

uczestniczącymi w biogenezie rybosomów oraz odpowiedzi komórki na uszkodzenia DNA. Zidentyfikowała także fragment białka FHF1 wchodzący w interakcje ze wspomnianymi białkami. Są to ciekawe wyniki, o potencjalnym zastosowaniu terapeutycznym, wnoszące nowe informacje na temat funkcji białek FHF, uzyskane w serii eleganckich i dobrze zaplanowanych doświadczeń.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska stanowi zbiór trzech oryginalnych artykułów naukowych opublikowanych w dobrych recenzowanych czasopismach międzynarodowych. W dwóch z nich Doktorantka jest pierwszym autorem (dwa artykuły w czasopiśmie *Cell Communication and Signaling* – pierwszy z 2020 roku, zaś drugi – z 2022 roku), w jednym – drugim autorem (artykuł w czasopiśmie *FASEB Journal*). Artykuły te zostały opatrzone krótkim wstępem, opisem celów, opisem wkładu Doktorantki w przygotowanie publikacji, opisem najważniejszych wyników, podsumowaniem, wykazem literatury, opisem dorobku naukowego Doktorantki oraz streszczeniami w języku polskim i angielskim. Cele pracy zostały jasno określone, a wykonane doświadczenia i uzyskane wyniki umożliwiły ich realizację. Na uwagę zasługuje zwłaszcza bardzo dobrze przygotowane podsumowanie opublikowanych wyników: spójne, zwarte i dopracowane redaktorsko, co, niestety, nie jest częste w polskim środowisku naukowym i zasługuje na szczególne podkreślenie. Doktorantka zawarła w nim wszystkie niezbędne informacje, a sposób zredagowania całości świadczy o Jej znakomitym warsztacie naukowym. Opis wkładu Doktorantki w powstanie publikacji nie budzi wątpliwości, że zaplanowała Ona, wykonała i przeanalizowała zdecydowaną większość przedstawionych badań, a także na każdym etapie aktywnie uczestniczyła w przygotowaniu manuskryptów.

Jak wspomniano, główną część recenzowanej rozprawy stanowią przedruki trzech oryginalnych artykułów naukowych, co oznacza, że recenzenci opiniujący ich przyjęcie do publikacji już wcześniej dokonali ich szczegółowej oceny w zakresie doboru metodyki, jakości uzyskanych wyników, ich interpretacji oraz dyskusji. Moja opinia w tym zakresie jest więc niejako z samego założenia wtórna. Niemniej zawarte w przedstawionych mi do oceny publikacjach badania oceniam wysoko. Wykorzystano w nich nowoczesne i poprawnie dobrane metody, uzyskano wiarygodne wyniki, które prawidłowo zinterpretowano, a także zidentyfikowano ich słabsze strony i kompetentnie je przedyskutowano na tle dostępnej literatury naukowej.

Podczas lektury rozprawy doktorskiej i, rzecz jasna, publikacji stanowiących jej podstawę nasunęły mi się następujące pytania, na które odpowiedzi z chęcią usłyszałabym podczas obrony pracy:

1. Które z receptorów dla FGF znajdują się na powierzchni komórek NIH3T3? Z mojej dość pobieżnej analizy opublikowanych danych transkryptomicznych wynika, że tylko FGFR1. Jeśli tak, to stwierdzenie ze strony 53, że, cytuję: „ (...) rekombinowane białko FGF12 wiąże receptory FGF znajdujące się na powierzchni komórki, prowadząc do ich aktywacji.” jest nieco na wyrost – Doktorantka w publikacjach przedstawia tylko wyniki na komórkach wykazujących ekspresję FGFR1.
2. Jakie przesłanki, poza tym, że wyprowadzono linie z ekspresją FGFR1, zdecydowały o wykorzystaniu w badaniach komórek U2OS oraz BaF3?
3. Czy istnieje dokładne wytłumaczenie, dlaczego fluorescencja odpowiadająca białku FGF11-mGFP-myc jest rozlana w jądrach komórkowych, zaś dla FGF12-14 skupiona w jąderkach?
4. Skąd pojawia się drugi prążek odpowiadający białku o mniejszej masie na przedstawionym na stronie 34 rozprawy na rycinie S2 wyniku Western blottingu?
5. Wydaje mi się, że samo białko nie ma „potencjału proliferacyjnego” (str. 40). To raczej cecha komórek.

W podsumowaniu stwierdzam, że oceniana przeze mnie rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 z późn. zm.). W związku z tym zwracam się do Wysokiej Rady o dopuszczenie Pani mgr Martyny Sochackiej do dalszych etapów postępowania doktorskiego. Jednocześnie, ze względu na wysoką jakość prezentowanych wyników oraz ich znaczenie praktyczne, a także mając na uwadze to, że wyniki te Doktorantka opublikowała jako pierwszy bądź drugi autor w

dobrych naukowych czasopismach o zasięgu międzynarodowym [dwukrotnie w czasopiśmie *Cell Communication and Signaling* – $IF_{2020} = 5,712$; $IF_{2022} = 8,4$ oraz w czasopiśmie *FASEB Journal* – $IF_{2022} = 4,8$], zwracam się do Wysokiej Rady z wnioskiem o wyróżnienie tej rozprawy.



Prof. dr hab. n. med. Dominika Nowis
Kierownik Laboratorium Medycyny Doświadczalnej
Wydziału Lekarskiego
Warszawski Uniwersytet Medyczny