



Warszawa 27.04.2023

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ MGR DAWIDA MEHLICHA

pt. „Poszukiwanie racjonalnych strategii przełamывania chemiooporności potrójnie ujemnego raka piersi - kinaza MLK4 jako nowy cel terapeutyczny”

Rozprawa doktorska pana lek. med. Dawida Mehlicha jest wartościowym i nowatorskim wkładem w badanie kinazy MLK4 jako celu terapeutycznego i regulatora odpowiedzi na uszkodzenia DNA w potrójnie negatywnym raku piersi (TNBC).

Rozprawa składa się ze zwięzłego streszczenia wyników, krótkiego wprowadzenia teoretycznego, a następnie dwóch pierwszoautorских publikacji doktoranta - przeglądowej i doświadczalnej - oraz ich podsumowania. Dodatkowo dołączone są deklaracje udziału w publikacjach pozostałych autorów i potwierdzenie zgody komisji bioetycznej na prowadzenie doświadczeń na zwierzętach laboratoryjnych. Całość pozwala ocenić wkład pana Mehlicha w obydwu publikacjach jako kluczowy, a znajomość omawianych zagadnień jako bardzo dobrą.

Pierwsza publikacja jest szczegółowym podsumowaniem dotychczasowego stanu wiedzy na temat badań klinicznych i przedklinicznych związanych z terapeutycznym użyciem drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz w leczeniu TNBC. Przeprowadzona przez doktoranta analiza literatury wykazała, że dotychczasowe badania skupiały się na terapiach ukierunkowanych na względnie niewielką część najlepiej poznanych kinaz. W związku z tym autorzy proponują rozszerzenie puli badanych w tym kontekście enzymów i sugerują przykłady kinaz nadekspresjonowanych w TNBC, które mogłyby stać się celami terapeutycznymi w przyszłości.

Druga publikacja jest doświadczalną konsekwencją tych sugestii - analiza dotychczas zebranych danych wskazała, że gen kodujący kinazę MLK4 ulega amplifikacji i zwiększonej ekspresji w ponad 50% przypadków raków piersi o podtypie potrójnie ujemnym. W pokazanych dalej doświadczeniach udowodniono, że kinaza MLK4 promuje chemiooporność ludzkich linii komórek TNBC w modelach *in vitro* oraz w mysich heteroprzeszczepach *in vivo*. Ponadto doktorant z zespołem pokazał, że komórkach z wyciszoną ekspresją genu kodującego MLK4 dochodzi do nasilonej indukcji apoptozy oraz akumulacji uszkodzeń DNA. Kolejne doświadczenia, prowadzone m.in. metodami fosfoproteomiki, wykazały, że kinaza MLK4 poprzez aktywację białka ATM reguluje proces naprawy podwójnych pęknięć DNA indukowanych przez chemioterapeutyki. Ostatecznie, analiza

transkryptomyczna komórek TNBC z wyciszoną MLK4 pokazała, że kinaza odpowiada za indukcję szlaków transdukcji sygnału ATM-NEMO i NF- κ B, które promują przeżycie komórek nowotworowych w odpowiedzi na chemioterapię. Reasumując praca doświadczalna dostarczyła nie tylko informacji o MLK4 jako celu terapeutycznym w TNBC, ale przy użyciu szerokiego wachlarza metod molekularnych, mikroskopowych i wysokoskrajowych wytłumaczyła funkcjonalnie rolę MLK4 w komórkach TNBC.

Ogólna zawartość naukowa rozprawy jest dla mnie jej najsilniejszym aspektem – to zbiór bardzo rzetelnie wykonanych badań o dużej wartości i istotnym poziomie nowatorstwa, podparty dogłębną wiedzą w temacie, potwierdzoną pracą przeglądową. Nie mając znaczących uwag krytycznych pozwalam sobie zadać na koniec pytania, których zadaniem jest tylko zaspokojenie mojej ciekawości, a nie poszukiwanie braków w rozprawie. Rozprawa spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). Przetwarzam Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych WUM wniosek o dopuszczenie lek. Dawida Mehlicha do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wnoszę o wyróżnienie dla rozprawy. Uzasadnieniem wyróżnienia jest dla mnie nie tylko pierwsze autorstwo dwóch opublikowanych prac o wysokim poziomie naukowym, ale także zdobycie przez doktoranta finansowania badań w postaci dwóch grantów - NCN Preludium i „Diamantowego Grantu” MNiSW..

Moje dodatkowe pytania naukowe:

1. W rozprawie praktycznie pominięty jest temat najczęściej zmutowanego genu w TNBC (w przeciwieństwie do innych raków piersi) – TP53. Wiele mutacji typu missense TP53 prowadzi do zyskiwania onkogennych funkcji przez zmienione białko p53 (zjawisko gain-of-function), czyniąc z mutantów p53 najczęstsze wiodące onkogeny w TNBC. Czy cokolwiek wiadomo jest z badań doktoranta, jego zespołu czy innych badaczy, na temat powiązań (np. asocjacji ekspresji czy bezpośredniego funkcjonalnego wpływu) mutantów TP53 z kinazą MLK4 i jej szlakiem sygnałowym?
2. W pracy pokazane są dane fosfoproteomiczne i transkryptomiczne z podobnego układu doświadczalnego – komórek HCC1806 z wyciszonym lub nie MLK4, +/- traktowanie doksorubicyną. Czy oprócz pokazanych wyników podjęta była próba bezpośredniego nałożenia tych danych – aby sprawdzić czy np. zmiany w poziomie fosorylowanych białek nie mają związku ze zmianami w transkryptach tych białek, a może enzymów odpowiedzialnych za ich fosorylację/defosorylację?

Z gratulacjami i wyrazami szacunku

Dawid Walerych