

Załącznik
do rozporządzenia
Prezesa Rady Ministrów
z dnia 21 maja 2019 r.
(poz.)

**WNIOSEK O NAGRODĘ PREZESA RADY MINISTRÓW
ZA WYRÓŻNIONĄ ROZPRAWĘ DOKTORSKĄ**

WNIOSEK O PRZYZNANIE NAGRODY PREZESA RADY MINISTRÓW	
WNIOSKODAWCA	
<i>nazwa podmiotu</i>	Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
<i>imiona i nazwisko</i>	Prof. dr hab. Marek Ziętek
<i>pełniona funkcja</i>	Rektor UM we Wrocławiu
<i>adres do korespondencji</i>	ul. J. Mikulicza-Radeckiego 5, 50-345 Wrocław
<i>numer telefonu</i>	71 784 11 62
<i>adres poczty elektronicznej</i>	dl@umed.wroc.pl
Wnioskuje o przyznanie nagrody Prezesa Rady Ministrów za¹⁾:	
<input checked="" type="checkbox"/> wyróżniającą się rozprawę doktorską <input type="checkbox"/> wysoko ocenione osiągnięcia będące podstawą nadania stopnia doktora habilitowanego <input type="checkbox"/> osiągnięcia w zakresie działalności naukowej, w tym twórczości artystycznej, lub działalności wdrożeniowej	
KANDYDAT DO NAGRODY²⁾	
<i>imiona i nazwisko</i>	Mateusz Jan Olbromski
<i>tytuł zawodowy, stopień naukowy albo stopień w zakresie sztuki, tytuł profesora</i>	dr n. med.

<i>dziedzina nauki albo sztuki</i>	Nauki medyczne i nauki o zdrowiu
<i>dyscyplina naukowa albo artystyczna</i>	Nauki medyczne
<i>określenie procentowego udziału w powstaniu osiągnięcia</i>	-

OPIS OSIĄGNIĘCIA KANDYDATA DO NAGRODY^{3), 4), 5)}

Rozprawa doktorska pt.: „Określenie panelu mikroRNA oddziałującego z transkryptem *SOX18* w niedrobnokomórkowym raku płuc – NSCLC”

Opis: Rola ekspresji białek SOX w NSCLC nie jest do końca poznana, jednakże biorąc pod uwagę wcześniejsze doniesienia, białka te mogą być znaczącymi czynnikami wpływającymi na rozwój i progresję NSCLC. Zaprezentowane w pracy wyniki badań pokazują dysproporcję w ilości mRNA *SOX18* w stosunku do ilości białka, co związane jest z regulacją procesu translacji przez cząsteczki miR-7a i miR-24-3p.

Badania immunohistochemiczne (IHC) przeprowadzone zostały na grupie 45 przypadków niedrobnokomórkowego raka płuc (25 przypadków płaskonabłonkowego raka płuc i 20 przypadków gruczolakoraka płuc). Do badań molekularnych wykorzystano 45 par NSCLC oraz tkanki płucnej niezmięnionej nowotworowo z pogranicza guza (ang. *non-malignant lung tissue - NMLT*) oraz linie komórkowe raka płuc (NCI-H1703, NCI-H522 i A549). We wszystkich badanych przypadkach reakcja IHC miała charakter jądrowy. Zaobserwowano obecność czynnika transkrypcyjnego w jądrach komórek NSCLC, jądrach śródbłonka naczyń krwionośnych oraz brak poziomu białka SOX18 w materiale kontrolnym NMLT. Analiza wyników RT-qPCR wskazała na wzrost ekspresji mRNA dla genu *SOX18* w przypadkach NSCLC w stosunku do przypadków NMLT ($p=0.019$). Natomiast analiza wyników western blot wykazała sytuację odwrotną: wyższy poziom białka SOX18 w przypadkach NMLT w porównaniu do przypadków NSCLC ($p<0.0001$). Spośród panelu miRNA, które wg bioinformatycznej analizy najpewniej oddziaływać mogą z transkryptem *SOX18*, tylko 2 cząsteczki: miR-7a i miR-24-3p charakteryzowała istotnie statystycznie wyższa ekspresja w przypadkach NMLT w stosunku do przypadków NSCLC ($p<0.001$). Bezpośredniego dowodu na wpływ cząsteczek miR-7a i miR-24-3p na transkrypt *SOX18* dostarczyła metoda RISC-Trap. Wykazano jednoznacznie na hamowanie ekspresji mRNA *SOX18* poprzez cząsteczki miRNA w liniach raka płuc NCI-H1703, NCI-H522 oraz A549. W oparciu o zaprezentowane w przedstawionej pracy doktorskiej wyniki badań, jak również dotychczasowe

dane literaturowe, udało wskazać się po raz pierwszy na istnienie mechanizmu znoszenia ekspresji SOX18 w komórkach niedrobnokomórkowego raka płuc z udziałem cząsteczek miR-7a i miR-24-3p. Wnikliwsze przebadania tego epigenetycznego mechanizmu pozwoli na pełniejsze zrozumienie molekularnych podstaw rozwoju NSCLC, a w przyszłości przyczynić się może do rozwoju nowej terapii celowanej, opartej na białkach z rodziny SOX.

Data obrony rozprawy doktorskiej: 18 grudnia 2018 roku

Data nadania stopnia naukowego doktora: 20 grudnia 2018 roku

Nazwa podmiotu doktoryzującego, w którym zostało przeprowadzone postępowanie w sprawie nadania stopnia doktora: Rada Wydziału Lekarskiego UM we Wrocławiu

Tryb przygotowania rozprawy doktorskiej: cykl publikacji (IF=7.302; Pkt. MNiSW/KBN: 55.00)

Opis osiągnięcia: Za cel swoich badań dr Mateusz Olbromski obrał identyfikację mechanizmów związanych z progresją chorób nowotworowych głównie w odniesieniu do niedrobnokomórkowych raków płuc (NSCLC). Dlatego też, w swojej pracy naukowej skupia się przede wszystkim na poszukiwaniu nowych markerów diagnostycznych i prognostycznych specyficznych dla tych nowotworów przy użyciu nowoczesnych technik biologii molekularnej.

Zapotrzebowanie na leki przeciwnowotworowe jest wciąż ogromne, a terapie obecnie stosowane w terapii antynowotworowej, obok pożądanego skutku terapeutycznego wywołują szereg poważnych skutków ubocznych, drastycznie obniżając standard życia chorego. Natomiast najnowsze terapie wykorzystujące przeciwciała są niezwykle kosztowne, dlatego wciąż poszukuje się nowych leków, równie skutecznych, ale charakteryzujących się niską toksycznością oraz nie wywołujących efektów ubocznych.

Cząsteczki miRNA, wg licznych badań eksperymentalnych charakteryzuje bardzo niska, jeśli nie zerowa cytotoksyczność w stosunku do zdrowych komórek i narządów pacjenta. Sam fakt wytypowania nowotworowo specyficznych markerów (miRNA), kluczowych dla rozwoju nowotworu genów, kładzie solidne podwaliny pod nowoczesną celowaną terapię antynowotworową, pomimo stosunkowo ograniczonej jeszcze wiedzy na temat i roli tych epigenetycznych czynników w patogenezie choroby nowotworowej.

Perspektywa zastosowania miRNA oddziałującego z transkryptem genu *SOX18* w leczeniu gruczolakoraka płuc (AC) oraz płaskonabłonkowego raka płuc (LSCC) wydaje się obiecująca, ponieważ istnieje już wiele podobnych innych cząsteczek miRNA o udowodnionych funkcjach pro- lub antynowotworowych.

Celem badań dr Mateusza Olbromskiego wchodzących w zakres rozprawy doktorskiej, była próba określenia mechanizmów regulujących poziom transkryptu genu *SOX18* w rakach płuc. Dotychczas poczynione postępy (zarówno na modelu komórkowym jak i na przypadkach NSCLC i korespondujących przypadkach zdrowej tkanki płucnej) zaowocowały identyfikacją cząsteczek mikroRNA: miR-7a i miR-24-3p, które regulują transkrypt genu *SOX18*. Zaproponowany przez doktora mechanizm modulacji poziomu ekspresji genu *SOX18* opiera się na stosunkowo jeszcze mało poznanych Naturalnych Antysensownych Transkryptach (NAT), zwanych antagomirami. Są to jednoniciowe cząsteczki RNA komplementarne do konkretnych miRNA. Wyniki tych badań zdają się wskazywać na mechanizm, wedle którego, komórki nowotworowe NSCLC mogą niwelować wysoki poziom miR-7a i miR-24-3p obserwowany w zdrowej tkance płucnej, a tym samym zwiększać poziom białka *SOX18* odpowiedzialnego m.in. za powstawanie nowych naczyń krwionośnych odżywiających nowotwór.

Na możliwość wykorzystania miRNA w prognosyce, wskazuje korelacja pomiędzy profilami ich ekspresji a przeżywalnością pacjentów. Wykazano m.in. związek pomiędzy poziomem ekspresji ośmiu miRNA i przeżywalnością pacjentów z gruczolakorakiem płuc. Obiecująco przedstawia się również perspektywa zastosowania miRNA w terapii antynowotworowej.

Uzupełnieniem prowadzonych badań jest przebadanie profilu metylacji (hipermetylacji i hipometylacji) wysp CpG promotora genu *SOX18* w obrębie guza nowotworowego i tkanki płucnej niezmienionej nowotworowo. W tym celu dr Mateusz Olbromski zamierza wyznaczyć „mapę metylacyjną” guzów NSCLC przy użyciu techniki mikrodysekcji laserowej oraz pirosekwencjonowania. Badania te stanowią jeden z aspektów grantu Narodowego Centrum Nauki przyznanego w maju 2019 roku pt.:” *Określenie epigenetycznych mechanizmów modulacji wybranych genów z rodziny SOX oraz ich transkryptów jako potencjalnych markerów diagnostycznych i predykcyjnych w niedrobnokomórkowych rakach płuc NSCLC*” (2018/31/B/NZ5/02238; 1 974 560 PLN).

Istotne osiągnięcia i wyróżnienia:

Nagrody:

- VI miejsce w konkursie Złoty Skalpel za wynalazek: „Sposób wykrywania obniżonej podatności na przeciwnowotworową chemioterapię adjuwantową u pacjentek z rakiem gruczołu piersiowego” 2018.
- Lider Innowacji 2017 za zgłoszenie patentowe: „Sposób wykrywania obniżonej podatności na przeciwnowotworową chemioterapię adjuwantową u pacjentek z rakiem gruczołu piersiowego” na 10 Międzynarodowych Targach Wynalazków i Innowacji INTARG 2017.
- Stypendium Ministra Zdrowia dla najlepszych doktorantów na rok 2016/2017
- Stypendium w ramach projektu GRANT PLUS realizowanego przez Urząd Marszałkowski Województwa Dolnośląskiego 2014.
- Nagroda Dolnośląskiego Klubu Kapitału w Konkursie Młode Talenty - Sukces Naukowy
- Złoty medal wraz z wyróżnieniem oraz Nagroda specjalna od Taiwan Prominent Inventor Association za zgłoszenie patentowe: „*The method of detecting lowered reactivity of adjuvant chemotherapy in patients with mammary gland tumour*” w Konkursie EUREKA na 63 Targach Wynalazczości, Badań Naukowych i Nowych Technologii Brussels Innova.

Zgłoszenia patentowe:

- Współautor krajowego zgłoszenia patentowego **P.405656** na wynalazek: „*Sposób na wykrywanie obniżonej podatności na przeciwnowotworową chemioterapię adjuwantową u pacjentek z rakiem gruczołu piersiowego*”.
- Współautor międzynarodowego zgłoszenia patentowego **EP 14810038.1-1403** na wynalazek: „*Method for detection of decreased susceptibility for anticancer adjuvant chemotherapy in breast cancer patients*”.

Dorobek naukowy:

Autor i współautor 22 prac oryginalnych o łącznym IF= **50,022** i Pkt. MNiSW/KBN= **497**, indeks H = **7** oraz **27** doniesień zjazdowych

DOKUMENTY PRZEDKŁADANE WRAZ Z WNIOSKIEM

- 1) Rozprawa Doktorska dr Mateusza Olbromskiego
- 2) Dyplom za wyróżnioną pracę doktorską
- 3) Recenzje Rozprawy Doktorskiej
- 4) Protokół z obrony wraz z wnioskiem o wyróżnienie
- 5) Dyplom Złoty Skalpel 2018
- 6) Dyplom Lider Innowacji 2017
- 7) Stypendium Ministra Zdrowia dla doktorantów 2016/2017
- 8) Stypendium Grant PLUS 2014
- 9) Nagroda DKK Sukces Naukowy, Młode Talenty 2017

- 10) Dyplom złoty medal Innova 2015
- 11) Nagroda specjalna od Taiwan Prominent Inventor Association Innova 2015
- 12) Zgłoszenia patentowe P.405656
- 13) Zgłoszenia patentowe EP 14810038.1-1403
- 14) Wykaz dorobku naukowego
- 15) Rekomendacja prof. dr hab. Andrzeja Marszałka
- 16) Rekomendacja prof. dr hab. Zbigniewa Kmiecica
- 17) Uzasadnienie

Oświadczam, że informacje zawarte we wniosku są zgodne ze stanem faktycznym i prawnym.

Miejscowość, data, podpis	Wrocław, dn. 17 czerwca 2019 Mateusz Olejniczak
Wyrażam zgodę na przesyłanie korespondencji za pomocą środków komunikacji elektronicznej, o których mowa w ustawie z dnia 18 lipca 2002 r. o świadczeniu usług drogą elektroniczną (Dz. U. z 2019 r. poz. 123 i 730).	
Miejscowość, data, podpis	Wrocław, dn. 17 czerwca 2019 Mateusz Olejniczak

Objaśnienia:

- 1) Należy zaznaczyć właściwy kwadrat.
- 2) W przypadku wniosku o przyznanie nagrody zespołowo należy wpisać dane członków zespołu, rozpoczynając od danych lidera zespołu.
- 3) Należy wpisać, odpowiednio do rodzaju nagrody:
 - a) w przypadku nagrody za wyróżniającą się rozprawę doktorską:
 - tytuł rozprawy doktorskiej,
 - zwięzły opis przedmiotu rozprawy doktorskiej,
 - datę obrony rozprawy doktorskiej,
 - datę nadania stopnia naukowego doktora albo doktora w zakresie sztuki,
 - nazwę podmiotu doktoryzującego, w którym zostało przeprowadzone postępowanie w sprawie nadania stopnia doktora albo przewód doktorski,
 - informację o trybie przygotowania rozprawy doktorskiej,
 - b) w przypadku nagrody za wysoko ocenione osiągnięcia będące podstawą nadania stopnia doktora habilitowanego:
 - datę nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego albo doktora habilitowanego w zakresie sztuki,
 - nazwę podmiotu habilitującego, w którym zostało przeprowadzone postępowanie w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego albo postępowanie habilitacyjne,
 - zwięzły opis wyróżniających się osiągnięć będących podstawą nadania stopnia doktora habilitowanego,
 - c) w przypadku nagrody za osiągnięcia w zakresie działalności naukowej, w tym twórczości artystycznej, lub działalności wdrożeniowej, stosownie do zakresu osiągnięcia zwięzłą informację o:
 - publikacjach naukowych kandydata do nagrody,
 - przebiegu badań naukowych lub prac rozwojowych lub działań artystycznych, w wyniku których zostało uzyskane osiągnięcie objęte wnioskiem,

- w przypadku wniosku o przyznanie nagrody zespołowo – zwięźłą informację o składzie zespołu, utworzeniu, celach zespołu oraz wskazanie zasięgu jego działania,
 - sposobie wykorzystania wyników badań naukowych lub prac rozwojowych lub działań artystycznych, wraz ze wskazaniem podmiotu, który je wykorzystał lub
 - działaniach podjętych przez kandydata do nagrody, zmierzających do komercjalizacji wyników działalności naukowej oraz know-how związanego z tymi wynikami lub o wynikach komercjalizacji przeprowadzonej przez kandydata.
- 4) Wskazanie osiągnięcia kandydata do nagrody nie powinno przekraczać 5000 znaków. W przypadku gdy wskazanie osiągnięcia kandydata do nagrody przekracza dopuszczalną liczbę znaków należy je sporządzić w formie odrębnego dokumentu i przedłożyć wraz z wnioskiem.
- 5) Należy w szczególności wykazać spełnienie kryteriów określonych w § 3–5 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia ... w sprawie kryteriów i trybu przyznawania nagród Prezesa Rady Ministrów oraz wzoru wniosku o ich przyznanie (Dz. U. poz. ...), w przypadku wniosku złożonego zgodnie z § 21 rozporządzenia kryteria, o których mowa w § 3 pkt 1, nie obowiązują.