GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

KATEDRA BIOTECHNOLOGII MEDYCZNEJ
Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG-GUMed
80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 1
tel. +48 58 349 14 34/38, fax +48 58 349 14 45
e-mail: biotmed@gumed.edu.pl

Gdańsk 28.11.2017

dr hab. Anna Żaczek
Zakład Biologii Komórki
Katedra Biotechnologii Medycznej
Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii
Uniwersytetu Gdańskiego i Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Dębinki 1, 80-211 Gdańsk

Recenzja osiągnięcia naukowego oraz pozostałego dorobku pani dr Katarzyny Miękus w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk biologicznych w dyscyplinie biochemia

Dr Katarzyna Miękus jest absolwentką Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi na Uniwersytecie Jagiellońskim, na którym w 1999 roku obroniła pracę magisterską, uzyskując tytuł magistra biologii ze specjalnością biologia molekularna. Po ukończeniu Studiów Doktoranckich na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ, po 7 latach, obroniła rozprawę doktorską zatytułowaną „Komunikacja międzykomórkowa i stymulowana przez kontakt migracja komórek szczurzego raka prostaty o różnej aktywności metastatycznej" i uzyskała w roku 2006 stopień naukowy doktora nauk biologicznych (praca obroniona z wyróżnieniem). Promotorem pracy był prof. dr hab. Zbigniewa Madeja. Od roku 2000 pracuje na Uniwersytecie Jagiellońskim, najpierw jako asystent na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, od 2007 jako asystent na Wydziale Lekarskim Collegium Medicum, od 2010 jako adiunkt na tym samym wydziale, a od 2013 jaki adiunkt na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii.

Opinia o osiągnięciu naukowym

Habilitantka jako swoje osiągnięcie naukowe przedstawiła cykl **sześciu** prac naukowych opublikowanych w latach 2010-2017 dotyczących regulacji procesów wzrostu, progresji i przerzutowania nowotworów przez receptor MET oraz receptory chemokinowe CXCR4 i CXCR7. Wszystkie prace ukazały się w czasopismach z listy filadelfijskiej o współczynniku oddziaływania (IF) w zakresie 0,902-5,177. Pięć prac ma charakter eksperymentalny, 1 poglądowy. Habilitantka była pierwszym autorem w 4 pracach eksperymentalnych i 1 poglądowej (jedyny autor). We wszystkich 5 pracach jej udział w tworzeniu publikacji był znaczący i wynosił od 70 do 100%. W kolejnej, szóstej pracy wkład Habilitantki został oszacowany na 30%. W 3 pracach Pani dr Miękus współdzieliła rolę autora korespondującego, w pracy przeglądowej była jedynym autorem, więc również autorem korespondującym. Do prac dołączone są deklaracje większości współautorów (brakuje oświadczenia tylko jednej osoby przy jednej pracy), które nie pozostawiają wątpliwości co do kluczowej roli dr Miękus w powstaniu prac. W większości prac dr Miękus była autorem koncepcji pracy, planowała i wykonywała doświadczenia, interpretowała wyniki i przygotowywała manuskrypty. Prace zostały łącznie

KATEDRA BIOTECHNOLOGII MEDYCZNEJ
Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG-GUMed
80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 1
tel. +48 58 349 14 34/38, fax +48 58 349 14 45
e-mail: biotmed@gumed.edu.pl

zacytowane 32 razy. **Sumaryczny współczynnik oddziaływania (IF)** prac wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego wynosi **19,071 (153 punkty MNiSW)**.

Głównym celem badań stanowiących przedmiot osiągnięcia naukowego było określenie roli receptorów chemokinowych, CXCR4 i CXCR7 oraz receptora o aktywności kinazy tyrozynowej MET w procesach wzrostu, progresji i tworzenia przerzutów przez komórki nowotworowe. Cel ten znakomicie wpisuje się aktualną tematykę badań w dziedzinie onkologii eksperymentalnej. Proces progresji i tworzenia przerzutów wciąż jest najmniej poznanym aspektem choroby nowotworowej, a jego zrozumienie jest kluczowe dla skuteczniejszego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w praktyce klinicznej. Dwie prace z cyklu poświęcone są badaniu receptorów MET i CXCR4 w raku szyjki macicy, jedna dedykowana jest roli MET w mięsaku prążkowanokomórkowym, jedna analizuje rolę CXCR7 w różnych liniach komórkowych zarówno mięsaka, raka szyjki macicy, jak i glejaków. Ostatnia z prac doświadczalnych pokazuje możliwość obniżenia poziomu MET przez geldanamycynę (inhibitor Hsp90) w liniach glejaka wielopostaciowego. Szczegółowe cele naukowe prac składających się na osiągnięcie naukowe, zdefiniowane przez Autorkę, obejmowały:

1. Badanie roli receptora MET w procesie różnicowania i utrzymania fenotypu komórek nowotworowych;
2. Analizę poziomu ekspresji, aktywacji i funkcji receptorów chemokinowych, CXCR7 i CXCR4 w procesach nowotworzenia i przerzutowania;
3. Określenie wpływu poziomu receptora MET na ekspresję i aktywację receptora CXCR4;
4. Ocenę wpływu receptora MET na procesy wzrostu, przeżywalności i migracji komórek nowotworowych.

Co warte podkreślenia, badania prowadzone były w układach *in vitro* na wielu liniach komórek nowotworowych mięsaka prążkowanokomórkowego (RMS), raka szyjki macicy i glejaka, *in vivo* z wykorzystaniem modeli myszy z upośledzonym układem immunologicznym szczepu NOD-SCID oraz z wykorzystaniem materiału od chorych na raka szyjki macicy.

Realizując pierwszy cel szczegółowy, wykazano istotną rolę receptora MET w kontrolowaniu fenotypu komórek RMS i raka szyjki macicy. Wyniki otrzymane po podaniu komórek RMS do myszy typu NOD/SCID pokazały, że komórki RMS pozbawione receptora MET były bardziej zróżnicowane i miały silnie obniżony poziom czynnika transkrypcyjnego MyoD, markera niezróżnicowanych komórek. Badania dowiodły, że receptor MET jest istotnym czynnikiem utrzymującym komórki mięsaka prążkowanokomórkowego w stanie niezróżnicowanym. Kolejne badania pokazały wpływ receptora MET na fenotyp komórek innego typu nowotworu – raka szyjki macicy. Obniżenie ekspresji receptora MET w linii HTB-35 wszczepionej do myszy typu NOD/SCID prowadziło do wzrostu ekspresji E-kadheryny, obniżenia poziomu SLUG i zmiany fenotypu komórek na bardziej epitelialny. W świetle wyników *in vivo*, jak również analizowanego materiału klinicznego (w niezbyt dużej grupie 31 chorych) receptor MET wydaje się odgrywać ważną rolę w utrzymaniu mezenchymalnego fenotypu komórek raka szyjki macicy.

KATEDRA BIOTECHNOLOGII MEDYCZNEJ
Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG-GUMed
80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 1
tel. +48 58 349 14 34/38, fax +48 58 349 14 45
e-mail: biotmed@gumed.edu.pl

Realizacja drugiego celu pokazała, że obniżenie ekspresji CXCR4 w komórkach raka szyjki macicy HTB-35 redukowało wzrost guza *in vivo* u myszy NOD/SCID i wiązało się z jego obniżoną proliferacją mierzoną poziomem Ki67. Natomiast obniżenie ekspresji CXCR4 w komórkach RMS obniżało liczbę komórek nowotworowych w szpiku kostnym. Wysoki poziom CXCR7 obserwowano w bardziej agresywnych liniach RMS. Co ciekawe, komórki raka szyjki macicy i RMS wykazujące wysoki poziom CXCR7 wykazywały również wysoki poziom CXCR4, a uzyskane wyniki wskazują na możliwe współdziałanie obu receptorów w przekazywaniu sygnału proliferacyjnego i antyapoptotycznego od SDF-1.

Co szczególnie ważne, wykazano bezpośrednią zależność pomiędzy receptorami CXCR4 i MET, pokazując po raz pierwszy, że funkcjonalny receptor MET jest potrzebny do prawidłowej ekspresji i aktywacji receptora CXCR4 zarówno w komórkach RMS, jak i raka szyjki macicy.

Realizując ostatni cel badawczy Autorka pokazała, że obecność receptora MET wiąże się z proliferacją komórek raka szyjki macicy *in vitro* oraz inicjacją i wzrostem guza *in vivo*. Co więcej zahamowanie ekspresji MET w komórkach RMS obniżało migrację i inwazyjność komórek *in vitro* oraz wzrost guzów i zasiedlanie szpiku *in vivo*.

Przedstawione w cyklu prace są powiązane tematycznie – pokazują znaczenie receptorów CXCR4 i CXCR7 oraz MET w procesach wzrostu, progresji i tworzenia przerzutów przez komórki nowotworowe. Uzyskane wyniki pozwalają nie tylko na lepsze zrozumienie roli badanych receptorów w procesie rozwoju choroby nowotworowej, ale również pokazują, że hamowanie ekspresji i aktywności badanych receptorów może mieć potencjalne znaczenie w opracowaniu nowych strategii terapeutycznych. Znaczenie wyników wzmacnia fakt, że podobne zależności obserwowano w nowotworach różnego rodzaju i pochodzenia (w mięsaku prążkowanokomórkowym, raku szyjki macicy), co sprawia, że można je traktować jako bardziej uniwersalne w nowotworach zjawisko, nieograniczone do jednego typu nowotworu. Przedstawione prace świadczą również o dobrym przygotowaniu merytorycznym Habilitantki i znakomitym opanowaniu warsztatu metodologicznego opartego o szerokie spektrum metod badawczych (różnorodne metody pracy z komórkami *in vitro*, *in vivo* i na materiale klinicznym).

Cykl sześciu publikacji uznanych przez Habilitantkę za osiągnięcie naukowe stanowi, w mojej ocenie, znaczący wkład w rozwój dyscypliny biochemia, w szczególności w lepsze zrozumienie regulacji procesów wzrostu, progresji i przerzutowania nowotworów i tym samym spełnia warunki Ustawy o Stopniach i Tytule Naukowym z 14 marca 2003 roku wraz z późniejszymi zmianami (Dz. U z 2016 r. poz. 882).

Opinia o pozostałym dorobku naukowym

Na pozostały dorobek dr Katarzyny Miękus składają się prace również związane z procesem rozwoju choroby nowotworowej. Zarówno praca magisterska, jak i doktorska dotyczyły aktywności ruchowej komórek nowotworowych w modelu raka prostaty szczura. Rozszerzenie tematyki badawczej na komórki ludzkich nowotworów i receptory błonowe przyniósł pobyt w laboratorium

KATEDRA BIOTECHNOLOGII MEDYCZNEJ
Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG-GUMed
80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 1
tel. +48 58 349 14 34/38, fax +48 58 349 14 45
e-mail: biotmed@gumed.edu.pl

Profesora Mariusza Ratajczaka na Uniwersytecie w Louisville (USA). W tym samym czasie Habilitantka zainteresowała się również komórkami macierzystymi, w tym mezenchymalnymi komórkami macierzystymi izolowanymi z tkanki tłuszczowej. Po powrocie dr Miękus nawiązała liczne współprace naukowe zarówno krajowe (z prof. Martą Miączyńską z Międzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej i Komórkowej, z krakowskim Centrum Onkologii), jak i międzynarodowe (z prof. Isabel Fabregat), które zaowocowały pogłębieniem prowadzonej tematyki badawczej, rozszerzeniem jej o nowe metody badawcze, kolejne cząsteczki sygnalizacyjne (np. MCPIP1) i nowotwory (np. raka jasnokomórkowego nerki).

Poza pracami przedstawionymi jako osiągnięcie habilitacyjne dr Katarzyna Miękus jest współautorem 18 publikacji znajdujących się w bazie JCR (5 przed, a 13 po doktoracie) o łącznym współczynniku **IF** wynoszącym **63,889**. Całkowity współczynnik IF Habilitantki jest imponujący i wynosi **82,96**. Jej prace były **cytowane łącznie aż 1216** razy. **Współczynnik Hirscha** wynosi **11**. Moim zdaniem przytoczone dane bibliometryczne bardzo dobrze odzwierciedlają rzeczywisty, znaczący dorobek naukowy, a także znaczną już pozycję naukową i rozpoznawalność międzynarodową Habilitantki.

Jej osiągnięcia naukowe zostały również docenione przez towarzystwo American Association for Cancer Research - dwukrotnie została nagrodzona Scholar-in-Training Award – w Arlington, VA, USA w 2010 i Orlando, FL, USA w 2011). Otrzymała także stypendium wyjazdowe finansowane przez European Molecular Biology Organization i Human Frontier Science Program oraz stypendium konferencyjne Fundacji na rzecz Nauki Polskiej. Uzyskane wyniki były prezentowane w postaci 57 doniesień konferencyjnych zarówno w kraju, jak i za granicą (z czego 15 przed doktoratem, a 42 po doktoracie).

Habilitantka była kierownikiem 8 projektów, w tym 2 finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki: OPUS i SONATA oraz 3 finansowanych przez MNiSW. Ponadto brała udział jako wykonawca w 4 innych projektach badawczych. Dr Miękus jest członkiem trzech towarzystw naukowych, w tym dwóch zagranicznych oraz członkiem zarządu Fundacji Ośrodka Transplantacji „Dar Nadziei". Brała udział w zespole eksperckim oceniającym wnioski złożone w ramach konkursów Narodowego Centrum Nauki: FUGA, ETIUDA, PRELUDIUM i SONATA. Była recenzentem w 6 znaczących czasopismach zagranicznych. Recenzowała również projekt badawczy złożony do MNiSW, do NCN (w konkursie SONATA) oraz dla Czeskiego Ministerstwa Zdrowia.

Uwzględniając liczbę i jakość publikacji, jak również umiejętność pozyskiwania funduszy na badania, aktywność naukową dr Katarzyny Miękus oceniam bardzo wysoko. Podsumowując, można stwierdzić, że pozostały dorobek naukowy jest znaczący i całkowicie wystarczający do nadania stopnia doktora habilitowanego.

Opinia o dorobku dydaktycznym i organizacyjnym

Również aktywność dydaktyczną i organizacyjną dr Katarzyny Miękus można ocenić pozytywnie. Dr Miękus jest bardzo aktywnym nauczycielem akademickim. Prowadzi liczne ćwiczenia,

KATEDRA BIOTECHNOLOGII MEDYCZNEJ
Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG-GUMed
80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 1
tel. +48 58 349 14 34/38, fax +48 58 349 14 45
e-mail: biotmed@gumed.edu.pl

seminaria i wykłady zarówno na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, jak i w Zakładzie Transplantologii Collegium Medicum UJ. Ma doświadczenie w kierowaniu pracami naukowymi studentów i doktorantów. Była promotorem 6 prac magisterskich i 4 licencjackich, recenzentem 15 prac magisterskich i 4 licencjackich. Od 2017 roku pełni rolę promotora pomocniczego w otwartym przewodzie doktorskim mgr Pauliny Marony, doktorantki Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ (tytuł przygotowywanej rozprawy doktorskiej: "Rola białka MCPIP1 w procesach wzrostu, unaczynienia i progresji nowotworowej jasnokomórkowego raka nerki"). Jest również opiekunem naukowym innej doktorantki, mgr Judyty Górki, tego wydziału. Od 2016 roku Habilitantka pełni rolę kierownika Zakładu Inżynierii Genetycznej na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii i jest osobą odpowiedzialną za bezpieczne użycie GMO/GMM. Jest również członkiem Wydziałowej Komisji Dydaktycznej. O jej zdolnościach organizacyjnych świadczy także zdolność pozyskiwania funduszy na własne badania.

Wniosek końcowy

Osiągnięcia naukowe oraz inne dokonania Habilitantki uzyskane po otrzymaniu stopnia doktora wykazują znaczny wkład Autorki w rozwój uprawianej przez nią dyscypliny naukowej. Uwzględniając rangę wyników przedstawionych w osiągnięciu naukowym, pozostały imponujący dorobek naukowy oraz bogatą działalność dydaktyczną i organizacyjną uważam, że dr Katarzyna Miękus z powodzeniem spełnia wymagania stawiane osobie ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego (Ustawa o Stopniach i Tytule Naukowym oraz o Stopniach i Tytule w Zakresie Sztuki z dnia 14 marca 2003 roku wraz z późniejszymi zmianami; Dz. U z 2016 r. poz. 882 ze zm.). Jej dotychczasowa działalność naukowa, dydaktyczna i organizacyjna świadczą o tym, że dr Katarzyna Miękus jest dojrzałym pracownikiem nauki, dobrze przygotowanym merytorycznie i metodycznie do prowadzenia samodzielnych badań naukowych, co w pełni uzasadnia nadanie jej stopnia doktora habilitowanego. W związku z tym pozytywnie opiniuję wniosek Pani dr Katarzyny Miękus o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk biologicznych w dyscyplinie biochemia.

Międzyuczelniany Wydział
Biotechnologii UG-GUMed
Zakład Biologii Komórki
Dr hab. Anna Żaczek