UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

WYDZIAŁ BIOCHEMII, BIOFIZYKI I BIOTECHNOLOGII
Pracownia Genetyki Molekularnej i Wirusologii
Kierownik
Prof. dr hab. HANNA ROKITA

Kraków, 14 listopada 2017 r.

Ocena osiągnięcia naukowego

oraz dorobku naukowo-dydaktycznego

w postępowaniu habilitacyjnym dr Katarzyny Miękus

Dr Katarzyna Miękus jest absolwentką Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Jagiellońskiego. Studia ukończyła w 1999 r. uzyskując tytuł magistra biologii ze specjalnością biologia molekularna i w tym samym roku została zatrudniona jako asystent w Zakładzie Biologii Komórki ówczesnego Instytutu Biologii Molekularnej. Od 2000 r. (do 2006) była słuchaczką Studiów Doktoranckich w Instytucie Biologii Molekularnej przekształconym w 2002 r. w Wydział Biotechnologii a w 2006 r. w Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii. Stopień doktora nauk biologicznych w zakresie biologii uzyskała w 2006 r. na podstawie rozprawy doktorskiej „Komunikacja międzykomórkowa i stymulowana przez kontakt migracja komórek szczurzego raka prostaty o różnej aktywności metastatycznej" przygotowanej pod opieką dr hab. Zbigniewa Madei. W l. 2007-2010 była asystentem a w l. 2010-2013 adiunktem w Zakładzie Transplantologii Katedry Immunologii Klinicznej i Transplantologii, Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii, Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. Obecnie (od 2013 r.) jest adiunktem w Zakładzie Biochemii Ogólnej Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe przedstawione przez dr Katarzynę Miękus pt „Regulacja procesów wzrostu, progresji i przerzutowania nowotworów przez receptor MET oraz receptory chemokinowe CXCR4 i CXCR7" jest zbiorem sześciu prac – pięciu oryginalnych i jednej przeglądowej. Wszystkie prace zostały opublikowane w ciągu ostatnich ośmiu lat (2010-2017). Współautorami prac oryginalnych są dwie do sześciu osób a praca przeglądowa jest samodzielna. W pięciu pracach dr Katarzyna Miękus jest pierwszym a w jednej drugim autorem ale w czterech pracach jest autorem korespondującym (w trzech z nich razem z prof. M. Majką), co świadczy o jej wiodącej

ul. Gronostajowa 7
30-387 Kraków
tel. +48 (12) 664 6337
email:hanna.rokita@uj.edu.pl

roli w każdej z tych prac. Procentowy udział habilitantki (30-100%) potwierdza jej kluczową rolę w powstawaniu prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego. Prace zostały opublikowane w bardzo dobrych czasopismach jak np. Cell Death and Disease, czy Oncotarget oraz w Int J Oncol i Oncol Rep. Sumaryczny IF tych prac wynosi ok. 19 (a 21 wg 5-letniego IF) i prace te były dotychczas cytowane 46 razy (Web of Science z 13.10.2017).

Publikacje p. dr Miękus, które stanowią osiągnięcie naukowe, dotyczą roli receptora MET i receptorów chemokinowych CXCR4 i CXCR7 w trzech nowotworach: mięsaku prążkowanokomórkowym, glejaku wielopostaciowym i raku szyjki macicy. Tematyka tego cyklu prac wydaje się być naturalną konsekwencją wcześniejszych badań Habilitantki wykonanych w zespołach prof. Majki i prof. Ratajczaka a prace te są też ze sobą ściśle powiązane. Załączona do cyklu prac doświadczalnych praca przeglądowa opublikowana w bieżącym roku w Oncology Reports stanowi bardzo dobre podsumowanie roli receptora MET w nowotworach. Co ważne, właśnie ta publikacja pojawia się w pierwszej kolejności na hasło w PubMed: „MET receptor and cancer stem cell factor". Na podstawie dotychczasowych stale rosnących liczb cytowań, można przypuszczać, że wyniki tych prac będą docenione przez środowisko naukowe skoncentrowane na poszukiwaniu nowych strategii leczenia mięsaka prążkowanokomórkowego czy raka szyjki macicy.

Do najważniejszych wyników przedstawionych w omawianym cyklu prac należą:

1. Pokazanie, że wysoki poziom receptora MET w komórkach mięsaka prążkowanokomórkowego w sposób istotny podtrzymuje stan niezróżnicowania tych komórek i reguluje ich aktywność proliferacyjną w warunkach *in vitro*. Badania receptora MET w mięsaku prążkowanokomórkowym są na razie udokumentowane nielicznymi publikacjami (mniej niż 30 wg PubMed) ale wśród nich sporą część stanowią publikacje zespołu prof. Majki i p. dr Miękus.

2. Pokazanie w komórkach raka szyjki macicy, że wyciszenie ekspresji receptora MET prowadzi do wzrostu poziomu ekspresji E-kadheryny, typowego dla komórek o fenotypie epitelialnym, niesprzyjającego migracji, inwazji i tworzeniu przerzutów. Tym samym udowodniono rolę receptora MET w utrzymaniu mezenchymalnego fenotypu komórek raka szyjki macicy. Ponadto, na poziomie molekularnym pokazano, że w guzach pobranych od pacjentek, jeden z represorów transkrypcji genu E-kadheryny, białko Slug, wykazuje wysoki poziom wyraźnie korelujący z zahamowaniem ekspresji E-kadheryny.

3. Udowodnienie, że wysoki poziom ekspresji receptora chemokinowego CXCR4 oznaczony w guzach pacjentek z różnym stadium raka szyjki macicy, może wpływać na powstawanie przerzutów na wczesnych etapach rozwoju tego raka a stabilne wyciszenie ekspresji tego receptora spowalnia wzrost guza *in vivo* u myszy z niedoborem odporności.

4. Pokazanie w komórkach raka szyjki macicy i mięsaka prążkowanokomórkowego bezpośredniej regulacji poziomu i aktywności receptora CXCR4 przez receptor MET, co skutkuje spadkiem zdolności do migracji komórek, w których zahamowany jest receptor MET.

5. Wykazanie, że oba receptory chemokinowe - CXCR4 i CXCR7, mogą zwiększać proliferację i przeżywalność komórek nowotworowych poprzez wzmocnienie przekazu sygnału od chemokiny SDF-1 i chemokiny I-TAC wiążącej receptor CXCR7 na poziomie aktywacji kinaz zależnych od mitogenów w komórkach raka szyjki macicy.

6. Pokazanie, że geldanamycyny, inhibitory białka szoku cieplnego HSP90, mogą obniżać poziom receptora MET i w ten sposób hamować proliferację i indukcję apoptozy w komórkach glejaka wielopostaciowego.

Pani dr K. Miękus posługuje się w swoich badaniach szeregiem nowoczesnych metod biologii molekularnej, takich jak wyciszenie RNA z wykorzystaniem zjawiska interferencji RNA (w tym transdukcja wektorami retrowirusowymi), ilościowe pomiary transkryptów (metodą RT-qPCR), cystometria przepływowa i western blot, metody immuno-cytochemiczne i immunohistochemiczne czy mikroskopia fluorescencyjna, testy chemotaksji i inwazyjności komórek oraz model ksenoprzeszczepów u myszy. Z powodzeniem wykorzystywała także w swych badaniach materiał kliniczny w postaci próbek guzów od pacjentów.

Podsumowując osiągnięcie naukowe stwierdzam, że dr Katarzyna Miękus jest dojrzałym i samodzielnym pracownikiem naukowym.

Ocena aktywności naukowej i współpracy międzynarodowej

Całkowity dorobek publikacyjny dr Katarzyny Miękus jest spory, obejmuje 24 prace, z czego 18 po uzyskaniu stopnia doktora. Na uwagę zasługuje fakt, że wszystkie prace zostały opublikowane w międzynarodowych specjalistycznych czasopismach o wysokiej randze naukowej. 18 prac doświadczalnych stanowiących dorobek niewliczany do ocenianego osiągnięcia naukowego ma sumaryczny IF ok. 64 i liczbę cytacji 1184 (oraz 424 pkty MNiSW). Sumaryczny IF wszystkich publikacji wynosi ok. 83, liczba cytowań 1216 (oraz 577 pkt MNiSW) i indeks Hirscha 11.

Warto podkreślić, że dr Katarzyna Miękus dwukrotnie uzyskała nagrodę Amerykańskiego Towarzystwa Badań nad Rakiem finansującą pobyty na konferencjach w USA (w 2010 i 2011 r.), podczas, których prezentowała wyniki swych badań. Była także dwukrotnie nagrodzona krótkimi stypendiami stażowymi z European Molecular Biology Organization i Human Frontier Science Program w 2010 r. Jej aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych obejmuje 15 doniesień przed doktoratem i 42 po doktoracie.

Dr Miękus oprócz badań związanych z habilitacją prowadziła prace badawcze dotyczące konsekwentnie od samego początku biologii molekularnej nowotworów. Początkowo, badania dotyczyły znaczenia zjawisk kontaktowych oraz komunikacji międzykomórkowej przez złącza szczelinowe w aktywności ruchowej komórek nowotworowych, które zaowocowały 4 publikacjami w czasopismach międzynarodowych. Pobyt w laboratorium prof. Mariusza Ratajczaka na Uniwersytecie w Louisville w USA, poświęcony badaniom nad rolą mikrofragmentów błon w komunikacji międzykomórkowej oraz rolą receptorów CXCR4, MET i LIF w mięsaku prążkowanokomórkowym był chyba najbardziej owocnym w całej dotychczasowej karierze naukowej p. dr Miękus, gdyż dwie publikacje z tej tematyki: w Leukemia (w 2006 r.) i w Stem Cells (w 2005 r.) są do dziś cytowane odpowiednio aż 580 i 570 razy. W latach 2007 do 2013 p. Miękus kontynuowała badania z USA w zespole prof. Marcina Majki w Zakładzie Transplantologii Katedry Immunologii Klinicznej i Transplantologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego skupiając się na wyjaśnieniu roli receptora MET w rozwoju i przerzutowaniu mięsaka prążkowanokomórkowego oraz roli receptora CXCR4 w funkcjonowaniu mezenchymalnych komórek macierzystych z tkanki tłuszczowej (4 publikacje). Ponadto, p. Miękus badała rolę receptorów chemokinowych CXCR4 i CXCR7 w trzech nowotworach: mięsaku prążkowanokomórkowym, glejaku wielopostaciowym i raku szyjki macicy a opublikowane prace weszły w skład osiągnięcia naukowego. Równocześnie we współpracy z Zakładem Biologii Komórki Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ p. dr Miękus uczestniczyła w badaniach regulacji migracji komórek nowotworowych (2 publikacje). Staż w Uniwersytecie w Barcelonie w zespole prof. Isabel Fabregat pozwolił scharakteryzować proces internalizacji receptorów MET i CXCR4 oraz losy receptora CXCR4 w warunkach wyciszenia receptora MET. Dodatkowo, we współpracy z prof. Martą Miączyńską z Międzynarodowego Instytutu Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie p. Miękus badała w ramach wspólnego projektu finansowanego przez NCN rolę białka APPL2 w rozwoju glejaka wielopostaciowego w modelu *in vivo* co także podsumowano wspólną publikacją. Od 2013 r. p. dr Miękus pracuje w zespole p. prof. Jolanty Jury w Zakładzie Biochemii Ogólnej Wydziału Biochemii Biofizyki i Biotechnologii skupiając się na wyjaśnieniu roli białka MCPIP1 w jasnokomórkowym raku nerki w systemie *in vitro* w liniach komórkowych, *in vivo* u myszy i próbkach guzów od pacjentów. W badaniach tych udało się pokazać, że MCPIP1 pełni ważną rolę w regulacji receptorów MET i CXCR4 oraz w ukrwieniu jasnokomórkowego raka nerki, co przedstawiono w dwóch publikacjach z 2017 r., które ukazały się w takich prestiżowych czasopismach jak Cancer Research i Angiogenesis.

O samodzielności naukowej dr Miękus świadczą przyznany jej granty – w sumie była kierownikiem 8-miu projektów w tym dwóch z NCN (Sonata realizowany w latach 2014-2017 oraz OPUS w latach 2016-2019), trzech z MNiSW oraz dwóch z Collegium Medicum UJ i jednego z WBBiB w ramach programu KNOW. Pani dr Miękus była także głównym wykonawcą w czterech projektach z MNiSW oraz KBN. Brała udział w realizacji projektu w ramach sieci badawczej COST Action Proposal OC-2016-2-21379

„Supporting young researchers to target hyper-activated STAT-transcription factors in neoplasia". Ponadto p. Miękus pełni funkcję promotora pomocniczego doktoranta z otwartym przewodem doktorskim i opiekuna naukowego doktoranta, który nie ma jeszcze otwartego przewodu doktorskiego. Habilitantka była promotorem 6 prac magisterskich i 4 licencjackich a także recenzowała prace magisterskie na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ. P. Miękus oceniała dwukrotnie projekty badawcze jako członek panelu ekspertów w Narodowym Centrum Nauki w konkursach FUGA i ETIUDA oraz jeden raz w konkursach PRELUDIUM i SONATA. Recenzowała także jeden projekt badawczy w MNiSW i jeden w NCN oraz projekt dla Czeskiego Ministerstwa Zdrowia. Była także recenzentem 6 artykułów w czasopismach angielskojęzycznych, takich jak PLoS One, Oncotarget, Stem Cells International czy Journal of Cancer. W l. 2014-2017 jest członkiem zespołu redakcyjnego Sarcoma. Udziela się w Towarzystwie Biologii Komórki (była skarbnikiem Oddziału Krakowskiego w l. 2008-2011), jest członkiem American Association for Cancer Research i Women in Cancer Research American Association for Cancer Research a także jest członkiem zarządu Fundacji Ośrodka Transplantacji „Dar Nadziei".

Dr Miękus współpracowała z badaczami z wielu ośrodków, m.in. w USA (pobyt 17 miesieczny) i Hiszpanii (2 miesiące).

Podsumowując, oceniam dorobek p. dr K. Miękus po uzyskaniu stopnia doktora jako bardzo dobry i uważam, że stanowi on liczący się wkład Habilitantki w biologię molekularną nowotworów.

Ocena dorobku dydaktycznego i organizacyjnego

Dr Miękus ma w swym dorobku dydaktycznym przygotowanie i prowadzenie wykładów i zajęć praktycznych w kursie „Komórki macierzyste" w wymiarze 120 godzin, przygotowanie i prowadzenie ćwiczeń z wybranych technik biochemicznych dla Wydziału Analityki Medycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego oraz nieformalną opiekę nad 4 magistrantami Zakładu Transplantologii w l. 2007-2013. W tym czasie p. Miękus przygotowała i prowadziła także w ramach Szkoły Letniej zajęcia praktyczne nt izolacji komórek macierzystych szpiku. W l. 2013-2017 na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii przygotowała i prowadzi wykłady w ramach kursu „Geny i choroby genetyczne", jeden 2-godzinny wykład dla doktorantów w ramach kursu „Postępy w biochemii i biologii molekularnej", prowadzi ćwiczenia i seminaria w ramach kursu „In vivo veritas – praktikum pracy ze zwierzętami laboratoryjnymi", kurs zaawansowany z biologii molekularnej dla 1-go roku kierunku biotechnologia II stopnia, ćwiczenia w ramach kursu „Genetyka molekularna i inżynieria genetyczna" a także koordynuje ćwiczenia w kursie „Biochemia kwasów nukleinowych". Dla większości kursów prowadzonych na Wydziale Biochemii Biofizyki i Biotechnologii nie podano wymiaru prowadzonych zajęć. Dr Miękus była promotorem 6 prac magisterskich i 4 licencjackich a

także recenzowała 15 prac magisterskich i 4 licencjackie. Jak wspomniano, od 2016 r. jest opiekunem naukowym jednej doktorantki a od 2017 r. pełni funkcję promotora pomocniczego w otwartym przewodzie doktorskim jednej doktorantki.

Dr Katarzyna Miękus była głównym organizatorem XLII Szkoły Zimowej Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ w 2015 w Zakopanem. W Zakładzie Biochemii Ogólnej WBBiB UJ jest odpowiedzialna za bezpieczne użycie GMO/GMM, gdyż od marca 2016 r. pełni funkcję kierownika Zakładu Inżynierii Genetycznej nr 2. Od dwóch lat jest członkiem Wydziałowej Komisji Dydaktycznej.

Podsumowując, stwierdzam, że dorobek dydaktyczny i organizacyjny dr Katarzyny Miękus spełnia wymogi stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego.

Wnioski końcowe

Biorąc pod uwagę wysoką ocenę głównego osiągnięcia naukowego, bardzo dobry dorobek naukowy oraz osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne **p. dr Katarzyny Miękus** uważam, że zostały spełnione kryteria stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego, określone w art. 18a ust.5 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami), w brzmieniu ustalonym Ustawą z dnia 18 marca 2011 r. (Dz.U. Nr 84, poz. 455). W związku z tym popieram wniosek o nadanie stopnia **doktora habilitowanego nauk biologicznych** w dyscyplinie **biochemia** p. dr Katarzynie Miękus – adiunktowi w Zakładzie Biochemii Ogólnej Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Ponadto, ze względu na wysoki poziom naukowy głównego osiągnięcia naukowego oraz bardzo dobry dorobek badawczy wnoszę o **wyróżnienie osiągnięcia naukowego.**

Prof. dr hab. Hanna Rokita