

Prof. dr hab. n. farm. Jacek Sapa
Zakład Wstępnych Badań Farmakologicznych
Katedra Farmakodynamiki
Ul. Medyczna 9
30-688 Kraków
Tel. 12 620 55 30; e-mail: jacek.sapa@uj.edu.pl

Kraków, 19 lipca 2019

Ocena dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego

dr n. farm. Ireny Misiewicz-Krzemińskiej

w postępowaniu habilitacyjnym

Podstawowe dane o Kandydatce

Doktor Irena Misiewicz-Krzemińska uzyskała dyplom magistra inżyniera biotechnologii w roku 2002 na Międzywydziałowym Studium Biotechnologii SGGW na podstawie pracy: *“Cytotoksyczny wpływ doksorubicyny i WP903 na odporne i wrażliwe linie komórek nowotworowych”*. Stopień doktora nauk farmaceutycznych uzyskała w roku 2006 na podstawie rozprawy doktorskiej pt.: *„Chemoprewentywne właściwości związków z grupy izotiocyjanianów”* – (Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wydział Farmaceutyczny; promotor - Prof. dr hab. Teresa Kasprzycka-Guttman). Od roku 1998 jest zatrudniona w Narodowym Instytucie Leków w Warszawie na stanowisku asystenta, a od roku 2006 – adiunkta w Zakładzie Biologii Komórki. Od roku 2009 przebywając na stażu podoktorskim na Uniwersytecie w Salamance pracuje w Centrum Badań nad Rakiem Kliniki Hematologii.

Ocena osiągnięcia habilitacyjnego

Przedłożone do oceny osiągnięcie naukowe zatytułowane jest: *“Wpływ potranskrypcyjnej regulacji ekspresji genów na patogenezę i rokowanie pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym”*. Jest to cykl 7 prac opublikowanych w latach 2010-2019 (6 artykułów eksperymentalnych i 1 praca poglądowa). Całościowy IF niniejszych prac wynosi 50,166 (punkty MNiSW – 242). W czterech pracach (nr. 3, 4, 6 i 7 – wg. nomenklatury

w przedstawionych dokumentach) habilitantka jest pierwszym autorem i ma dominujący wkład w ich realizację (wg. deklaracji odpowiednio: 60, 52, 70 i 50%). W pozostałym publikacjach deklarowany wkład procentowy jest mniejszy – nr. 1-22%, nr. 2-25%, nr. 5-20%, a zatem średni kalkulowany wkład pracy kandydatki w odniesieniu do całego osiągnięcia wynosi 43%. Tematyka podjętych badań dotyczy cytogenetyki szpiczaka plazmocytoowego i poznawania nowych mechanizmów ekspresji genów w tej chorobie, co nie wątpliwie może polepszyć terapię, jak również dać bardziej precyzyjną przewidywalność przebiegu choroby badając ekspresję genów na poziomie mRNA i białka.

Wyniki badań opisywane w dwóch pierwszych pracach (1,2) - w których habilitantka jako współautorka badawczo zajmowała się głównie opracowaniem danych z mikromacierzy ekspresji genów i kart microRNA oraz opracowaniem próbek pacjentów do badań – ujawniły, iż w przypadku komórek szpiczaka większość miRNA wykazuje obniżenie ekspresji, przy czym ekspresja miR-375 i miR-214 jest obniżona we wszystkich podgrupach cytogenetycznych szpiczaka. Wykazano również, iż poziom ekspresji *Dicer* (regulator interferencji RNA) jest podwyższony u pacjentów z przednowotworowym stanem gammopatii monoklonalnej oraz u pacjentów z objawowym szpiczakiem czas przeżycia wolny od progresji choroby jest dłuższy w przypadku wysokiego poziomu ekspresji tego enzymu.

W mojej ocenie prace te stanowią istotne podłoże do postawienia osobistych hipotez badawczych przez habilitantkę, co realizuje w kolejnych dwóch pracach (3,4). W swoich badaniach koncentruje się na miRNA: 375 i 214, o wykazanej zaburzonej ekspresji we wszystkich grupach szpiczaka. Zasadnicze konkluzje wynikające z tych badań to wykazanie przez habilitantkę, iż niska ekspresja *miR-214* w komórkach szpiczaka przyczynia się do utraty kontroli nad wzrostem tych komórek, zaś przywrócenie ekspresji miR-214 w komórkach szpiczaka indukuje apoptozę i hamuje proliferację przez ingerencję w szlaki sygnałowe p53/MDM2 i replikacji DNA. Wskazuje również, iż modyfikacje potranskrypcyjne odgrywają rolę w regulacji ekspresji genów *CCND2* w komórkach szpiczaka plazmocytoowego. Obniżenie poziomu ekspresji poszczególnych miRNA, których bezpośrednim celem molekularnym jest *CCND2* przyczynia się do nadekspresji *CCND2* w pewnych podgrupach szpiczaka. Ponadto skrócenie 3'UTR *CCND2* przez mechanizm alternatywnej poliadenylacji wiąże się z utratą miejsc wiązania miRNA, co również przyczynia się do podwyższenia ekspresji *CCND2*. Mechanizm ten wydaje się odgrywać decydującą rolę w sieci regulacyjnej między *CCND1* i *CCND2* w szpiczaku. W pracy numer 5 habilitantka wraz zespołem wskazuje i wyjaśnia

mechanizm działania amilorydu, jako leku skutecznego w terapii uzupełniającej szpiczaka - amiloryd działa silnie przeciw szpiczakowi poprzez dwa nowe mechanizmy działania, deregulację spliceosomu i aktywację szlaku sygnałowego p53. Wyniki uzyskane i opisane w publikacji nr 6, pozwalają stwierdzić, iż poziom białka pozwala lepiej niż ekspresja mRNA przewidywać przebieg choroby u pacjentów ze szpiczakiem leczonych lekami immunomodulującymi i inhibitorami proteasomu. Teoretyczne wprowadzenie w zagadnienia podejmowane eksperymentalnie habilitantka przedstawia w publikacji nr 7, gdzie opisuje rolę miRNA w szpiczaku i mechanizmy prowadzące do jego deregulacji w chorobie.

Przeprowadzone badania, szczególnie te opisane w publikacjach – 3, 4, 6 oraz częściowo 5, gdzie habilitantka (jak wskazują oświadczenia współautorów i deklaracja samej zainteresowanej) ma przede wszystkim wkład koncepcyjny, jak również realizacyjny, stanowią oryginalny dominujący autorski pomysł badawczy wnoszący nowe spojrzenie na diagnostykę i leczenie szpiczaka mnogiego. O wartości naukowej prowadzonych badań świadczą również wysokie wartości wskaźników IF czasopism, w których publikowane są wyniki (5,868-10,199).

Podsumowując, należy wysoko ocenić przedłożone osiągnięcie habilitacyjne doktor Ireny Misiewicz-Krzemińskiej, pomimo, iż nie we wszystkich publikacjach miała dominujący udział.

Ocena działalności naukowej

Na podstawie przedłożonej do oceny analizy bibliometrycznej kandydatka legitymuje się: 26-cioma pracami oryginalnymi i 2 pracami poglądowymi (z wyłączeniem prac habilitacyjnych) – IF=61,332; punkty MNiSW=548.

Przed uzyskaniem stopnia doktora publikuje 7 prac. Główna tematyka badawcza w tym okresie koncentruje się nad badaniem właściwości chemioprewencyjnych izotiocyjanianów, czego konsekwencją było uzyskanie stopnia doktora na podstawie rozprawy „*Chemoprewentywne właściwości związków z grupy izotiocyjanianów*” (2006). Niezależnie, habilitantka w tym okresie rozwija nowe obszary aktywności naukowej związane z badaniem leków przeciwnowotworowych czy właściwości rakotwórczych wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych.

Po uzyskaniu stopnia doktora aktywność naukowa dr Ireny Misiewicz-Krzemińskiej ulega znacznej progresji, co znajduje odzwierciedlenie m.in. w liczbie publikowanych prac -

21, niezależnie od siedmiu prac wchodzących do habilitacji. Pracując jako adiunkt w Zakładzie Biologii Komórki w Narodowym Instytucie Leków w Warszawie (od połowy 2006 roku) kontynuuje badania izotiocyjanianów w aspekcie ich mechanizmu działania przeciwnowotworowego. Bierze również udział w badaniu innych leków czy substancji o potencjalnym działaniu chemioprewencyjnym czy p/nowotworowym jak selenitetriglicerydy. Po rozpoczęciu w 2009 stażu podoktorskiego w Klinice Hematologii Uniwersytetu w Salamance (Hiszpania) rozpoczyna nowe badania, dominująco związane z wyjaśnianiem mechanizmów regulacji ekspresji genów w szpiczaku plazmocytowym. Szczególnie istotne z punktu widzenia nauk farmaceutycznych stają się badania nowych związków, potencjalnych leków w tej chorobie.

Dr Irena Misiewicz-Krzemińska wykazuje się również aktywnością zjazdową - uczestnictwo w 40 zjazdach, przy czym w 4 zjazdach zagranicznych prezentowała ustne doniesienia. Jest również współautorką patentu – „*Nowe związki, analogi sulforafanum i środek farmaceutyczny*”. Była wykonawcą w czterech projektach krajowych (finansowanych przez NCBiR i NCN) i 11 zagranicznych (Hiszpania) oraz kierownikiem projektu zagranicznego: „*Evaluation of the anti-tumor activity of amiloride in preclinical models of multiple myeloma*”. Działalność naukowa realizowana na Uniwersytecie w Salamance została wyróżniona otrzymaniem stypendium w roku 2018 za projekt: “*Protein biomarkers to predict the prognosis of patients with MM treated with VRD*”. Habilitantka była również recenzentem publikacji w czasopismach międzynarodowych (*Blood* - 2014, *Oncotarget* - 2015, *OncoTargets and Therapy* - 2017, *Expert Review of Hematology* – 2018).

Podsumowując, całościowy dorobek naukowy habilitantki to 35 prac, co przekłada się na IF=111,498; punkty MNiSW=790; liczbę cytowań: 616 (wg. bazy Web of Science); 629 (wg. bazy Scopus) i Indeks Hirscha: 13 (wg. bazy Web of Science); 14 (wg. bazy Scopus), na dzień 20.02.2019.

Całokształt dorobku naukowego habilitantki należy ocenić bardzo wysoko, mając na uwadze nie tylko wskaźniki publikacyjne, ale również tematykę badawczą i zastosowany warsztat eksperymentalny. Niewątpliwie, stosowane metodyki badań, interpretacja otrzymanych wyników, świadczą o wysokiej znajomości problemu przez habilitantkę i czynią ją ekspertem rozpoznawalnym w świecie w tej dziedzinie.

Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

O ile działalność naukowa habilitantki nie budzi istotnych zastrzeżeń, to niewątpliwie działalność dydaktyczna ma nieco skromniejszy wymiar. Nie jest ona typowym nauczycielem akademickim koordynującym czy wykładającym określony przedmiot, ale naukowcem prowadzącym określone badania. Można jednak wskazać w jej działalności elementy edukacyjne tj. wykłady na zaproszenie studentów z Peru (Peruviański Kongres Studentów Farmacji i Biochemii 2014), czy opiekę na studentami realizującymi pracę magisterską (Wydział Chemii UW – 3 osoby; Wydział Farmaceutyczny WUM – 3 osoby, Uniwersytet w Salamance – 1 osoba). Habilitantka jest również promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim: Elizabeta Rojas Ricardo: *Badanie mechanizmów alternatywnego splicingu mRNA jako mechanizmu biorącego udział w patogenezie szpiczaka plazmocytoowego*. Uniwersytet w Salamance, Hiszpania 2015.

Dr Irena Misiewicz-Krzemińska jest członkiem organizacji międzynarodowych: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (rok przystąpienia 2014) i European Hematology Association (rok przystąpienia 2019).

Wniosek końcowy

Mając na uwadze wartość przedstawionego osiągnięcia naukowego, jak również całokształt aktywności naukowej, umiejętności prowadzenia badań i współpracy, z elementami realizacji aktywności dydaktycznej mogę stwierdzić, iż doktor Irena Misiewicz-Krzemińska spełnia kryteria zawarte w ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym z dnia 14 marca 2003 z późniejszymi zmianami. Prowadzone badania i publikowane wyniki stanowią oryginalny i istotny wkład w rozwój nauk farmaceutycznych, a habilitantka wykazała się predyspozycjami badawcze, aby stać się samodzielnym pracownikiem nauki.

Rekomenduję nadanie doktor nauk farmaceutycznych Irenie Misiewicz-Krzemińskiej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk farmaceutycznych i przedkładam niniejszą recenzję z rekomendacją Wysokiej Komisji Habilitacyjnej do dalszego procedowania.

Zakład Wstępnych Badań
Farmakologicznych UJ CM
prof. dr hab. n. farm. Jacek Sapa
kierownik