

Katedra i Klinika Pediatrii i Endokrynologii Dziecięcej
Z Pododdziałem Zaburzeń Rozwoju Płci
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka
ul. Medyków 16, 40-752 Katowice
tel.: 502 125 600; 32/ 2071654; Fax: 32/ 2071653
e-mail: agawlik@mp.pl

Katowice, dn. 10 07 2019

Recenzja dorobku naukowego, działalności dydaktyczno-organizacyjno-eksperckiej i rozprawy habilitacyjnej Dr Kamili Domińskiej- wykonana na Wniosek Dziekana Wydziału Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w związku z powołaniem przez Centralną Komisję do Spraw Stopni i Tytułów w dniu 13 maja 2019 roku na recenzenta w postępowaniu habilitacyjnym

Recenzja dorobku naukowego Dr Kamili Domińskiej opracowana została na podstawie przesłanej w formie elektronicznej (CD) dokumentacji obejmującej: wniosek Kandydatki o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego, autoreferat (w języku polskim i angielskim), publikacje stanowiące osiągnięcie w rozumieniu art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 wraz z kopiami oświadczeń współautorów, wykazem opublikowanych prac naukowych, analizą bibliometryczną oraz kopią poświadczoną przez jednostkę organizacyjną dyplomu doktorskiego.

Przebieg pracy zawodowej

Dr Kamila Domińska studia dzienne na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego jako magister biologii w zakresie genetyki ukończyła w 2005 roku. Jej zainteresowania podczas studiów dotyczyły potencjalnego wykorzystania nowych analogów 5-fluorouracylu: 5-UMP i 6-UMP w, indywidualnej lub też skojarzonej z cis-platyną (CDDP), chemioterapii raka okrężnicy oraz raka płuc. Uzyskane wyniki były podstawą pracy magisterskiej pt.: „Ocena potencjalnego synergizmu kwasu 5- i 6-uracylometylofosfonowego z cis-diaminodichloroplatiną (II) w linii raka okrężnicy HT29”. Od roku 2005 kontynuowała pracę badawczą w ramach studiów doktoranckich na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi pod opieką prof. dr hab. n. med. Agnieszki Lachowicz-Ochędalskiej (do roku 2008) a następnie prof. dr hab. n. med. Tomasza Ochędalskiego (do roku 2009). W tym czasie zaangażowała się w ocenę wpływu peptydów z rodziny angiotensyn (Ang II, Ang III, Ang IV) na proces nowotworzenia gruczołu krokowego. Tytuł doktora nauk medycznych uzyskała w 2009 roku.

Tematem pracy doktorskiej Kandydatki był „*Wpływ peptydów z rodziny angiotensyn na aktywność kinaz tyrozynowych i proliferację komórek hormonozależnego i hormononiezależnego raka stercza*”. W 2007 roku odbyła kilkudniowy staż zagraniczny w ramach *School of Neuroendocrinology* (Seillac, France). Od 2008 roku zatrudniona jest na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi, w Katedrze Medycyny Molekularnej i Biotechnologii, Zakładzie Endokrynologii Porównawczej, początkowo na stanowisku asystenta, a od 2009 roku na stanowisku adiunkta.

Ocena dorobku naukowego/aktywności naukowej

Dr n med. Kamila Domińska jest autorem 32 prac, z czego 22 to prace oryginalne pełnotekstowe oraz 2 poglądowe opublikowane w czasopismach posiadającym impact factor (IF) oraz 2 prace oryginalne i 3 prace poglądowe opublikowane w czasopismach bez IF. Sumaryczny współczynnik oddziaływania wynosi **59,319 z sumą punktów MNiSW=609**, w tym **234** przypada na prace pierwszoautorskie.

Po wyłączeniu publikacji, których wyniki zamieszczone są w dysertacji, punktacja IF wynosi 49,854 (MNiSW=524). Impact factor prac oryginalnych wynosi 46,270 (MNiSW 464 punkty) w tym 12,253 (MNiSW 119 pkt) przypada na publikacje w których Habilitantka występuje jako pierwszy autor.

Cztery publikacje były opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora, w tym 1 praca oryginalna i 3 poglądowe. Prace badawcze Kandydatki w tym okresie koncentrowały się na i. ocenie wpływu peptydów z rodziny angiotensyn: Ang II, Ang III, Ang IV na proces nowotworzenia gruczołu krokowego, ii. ocenie zaangażowania układu renina-angiotensyna (RAS) w funkcjonowanie męskich i żeńskich gruczołów układu rozrodczego (w zakresie szerszym niż badania ujęte w rozprawie doktorskiej) oraz iii. na ocenie wpływu pochodnych selenu: selenocysteiny (SeCys) oraz selenometioniny (SeMet) na ludzkie komórki gruczołu krokowego (wyniki opublikowane już po doktoracie w 2013 roku) a także angiotensyn na przedni płat przysadki u szczurów.

Główne zainteresowania badawcze Habilitantki po uzyskaniu stopnia naukowego doktora można przyporządkować, na podstawie przedstawionej mi do oceny dokumentacji, do dziewięciu obszarów tematycznych. Trzy pierwsze z nich to badania nad zaangażowaniem układu renina-angiotensyna w procesy nowotworzenia gruczołu krokowego, błony śluzowej macicy oraz gruczołu piersiowego. W odniesieniu do zagadnienia procesów nowotworzenia w

gruczołe krokowym Habilitantka poszerzyła badania wykonywane w trakcie realizacji pracy doktorskiej poprzez przeprowadzenia kolejnych eksperymentów, co pozwoliło na opublikowanie dwóch pierwszo-autorskich prac oryginalnych (*J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2013; *Peptides.* 2012). Ponadto, jak określa, włączyła do zakresu swoich badań kolejne peptydy efektorowe układu RA (Ang1-7, Ang1-9 czy Ang3-7). W ten obszar zainteresowań badawczych Kandydatki wpisuje się również współuczestnictwo w badaniach nad możliwym wpływem zawału mięśnia sercowego na zmiany w ekspresji komponentów układu RA w gruczole krokowym (*Folia Histochem Cytobiol.* 2011).

Wiodącą rolę Kandydatka pełniła również w badaniach nad zaangażowaniem lokalnego systemu peptydów relaksyno-podobnych w etiopatogenezę nowotworów układu rozrodczego człowieka, w tym przede wszystkim gruczołu krokowego, finansowanych z grantu MNiSW i kierowanych przez Habilitantkę (NN403208139). Wyniki tych unikatowych eksperymentalnych badań opublikowała w liczących się czasopismach o zasięgu międzynarodowym (*J Physiol Biochem* 2016, *Int J Oncol* 2016 oraz w *Mol Med Rep.* 2017).

Kolejne tematy aktywności badawczej w które dr Kamila Domińska była włączona to: i. badania nad wpływem metabolitów grzybów pleśniowych na regulację steroidogeny, w tym także efekt mykotoksyn, na zdolność podziałów komórkowych i inwazyjność raka gruczołu krokowego, ii. antynowotworowe właściwości pochodnych poliamin, iii. badania nad kaweolinami i ich rola w transformacji nowotworowej gruczołu sutkowego oraz prostaty, iv. ocena wpływu metylosulfonylometanu na komórki nowotworowe oraz v. genisteina, mangan i miedź w charakterze potencjalnych regulatorów procesów kościotwórczych.

Ponadto, Habilitantka jest autorem 2 skryptów dla studentów oraz jednej pracy popularnonaukowej. Łączna liczba cytowań według *ISI Web of Science* to 121, a według *Scopus* – 134. Indeks Hirscha według obu źródeł wynosi odpowiednio 7 i 8.

Dr Kamila Domińska za swoją działalność naukową była sześciokrotnie wyróżniona Nagrodą Rektorską, w tym dwukrotnie nagrodą I stopnia. Ponadto Habilitantka uzyskiwała stypendium finansowane ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego i Budżetu Państwa w ramach Działania 2.6 Zintegrowanego Programu Operacyjnego Rozwoju Regionalnego, w związku z realizacją projektu p.n. „Stypendia wspierające innowacyjne badania naukowe doktorantów” w celu realizacji projektu: „Manipulacja układem renina-angiotensyna, jako potencjalna terapia w leczeniu hormonozależnego i hormononiezależnego raka gruczołu krokowego, na bazie badań *in vitro*”.

Ocena osiągnięcia naukowego

Rozprawa habilitacyjna dr Kamili Domińskiej zatytułowana „OCENA ZAANGAŻOWANIA LOKALNEGO UKŁADU RENINA-ANGIOTENSYNA W PROCES NOWOTWORZENIA GRUCZOŁU KROKOWEGO ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM OSI ACE2/ANG1-7/MAS” oparta jest na cyklu 3 monotematycznych oryginalnych prac z lat 2017-2018, z sumarycznym **IF 9,465 (MNiSW 85 pkt)**. Są to prace:

Domińska K, Okła P, Kowalska K, Habrowska-Górczyńska DE, Urbanek KA, Ochędalski T, Piastowska-Ciesielska AW. Influence and mechanism of Angiotensin 1-7 on biological properties of normal prostate epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018 Jul 7;502(1):152-159. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.05.138. IF:2.559; MNiSW: 25.00

Domińska K, Okła P, Kowalska K, Habrowska-Górczyńska DE, Urbanek KA, Ochędalski T, Piastowska-Ciesielska AW. Angiotensin 1-7 modulates molecular and cellular processes central to the pathogenesis of prostate cancer. *Sci Rep.* 2018; 8: 15772. doi: 10.1038/s41598-018-34049-8. IF: 4,122; MNiSW: 40.00

Domińska K, Kowalski A, Ochędalski T, Rębas E. Effects of testosterone and 17 β -estradiol on angiotensin-induced changes in tyrosine kinase activity in the androgen-independent human prostate cancer cell line, DU145. *Int J Mol Med.* 2017; 40: 1573-1581. doi: 10.3892/ijmm.2017.3149. IF: 2.784; MNiSW: 20.00

Wszyscy Współautorzy prac złożyli stosowne oświadczenia określające ich udział merytoryczny w powstaniu ww. artykułów. W przypadku dwóch pierwszych publikacji Habilitantka wskazuje na znaczny, bo 70% wkład w ich powstanie, w tym sformułowanie idei leżącej u podstaw projektu oraz zdefiniowanie hipotezy badawczej, zaplanowanie eksperymentów oraz koordynowanie prac zespołu badawczego, analizie i opracowaniu danych oraz przygotowaniu manuskryptu. Udział w powstaniu trzeciej z prac określa na 62%, choć w tym przypadku Kandydatka nie brała udziału w procesie projektowania doświadczenia czy definiowania hipotezy badawczej, ale wykonywała prace eksperymentalne w zakresie hodowli komórkowych *in vitro*, oceniała zamiany w poziomie aktywności kinaz tyrozynowych w badanym materiale, analizowała i opracowywała dane oraz przygotowywała manuskrypt.

Prace Habilitantki koncentrują się na określeniu zaangażowania lokalnego układu renina-angiotensyna w biologię nowotworów gruczołu krokowego. W wyżej wymienionych trzech pracach oryginalnych Kandydatka podjęła się oceny zaangażowania osi ACE2/Ang1-7/MAS

w regulację cyklu komórkowego, ruchliwość i inwazyjność komórek gruczołu krokowego oraz określenie mechanizmów mogących prowadzić do rozwoju hormonooporności raka tego narządu. W pierwszym etapie badań oceniała wpływ Angiotensyny 1-7 na biologię prawidłowych komórek nabłonka prostaty, w warunkach *in vitro*, a uzyskane wyniki opublikowała w 2018 roku (BBRC, ELSEVIER, publikacja 1). Następnie oceniała działania Ang 1-7 na właściwości komórek raka stercza, w warunkach *in vitro*. Efekty tej pracy opublikowała w tym samym roku (SCIENTIFIC REPORTS, NATURE, publikacja 2). W przeprowadzonych badaniach Kandydatka oceniała również niegenomowy wpływ hormonów steroidowych na działanie AngII i Ang1-7 w komórkach androgenoniezależnego raka stercza, a uzyskane wyniki opublikowała w 2017 (INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE, SPANDIDOS PUBLICATION), włączając pracę do cyklu publikacji (publikacja 3) składających się na osiągnięcie naukowe. Przeprowadzone przez dr Kamilę Domińską badania, zarówno na prawidłowych jak i nowotworowych liniach komórkowych gruczołu krokowego, potwierdzają zaangażowanie osi ACE2/Ang1-7/MAS w proces nowotworzenia komórek gruczołu krokowego. Kandydatka jasno precyzuje najważniejsze osiągnięcia swojej pracy do których zalicza: 1. udokumentowanie, że Ang1-7 ma zdolność modulowania w komórkach gruczołu krokowego takich procesów jak proliferacja, adhezja, migracja czy inwazja oraz potwierdzenie, że efekt jest zależny od stężenia peptydu, czasu inkubacji oraz statusu hormonalnego i agresywności badanej linii komórkowej; 2. wykazanie, że Ang1-7 może stymulować przeżywalność/aktywność metaboliczną komórek prawidłowych i nowotworowych stercza (m. in. poprzez modulowanie ekspresji genów pro- i antyapoptotyczny takich jak: *BIRC5*, *BCL2* czy *BAX*); 3. wskazanie, że Ang1-7 może „przestrajać” szereg szlaków zaangażowanych w proces kancerogenezy, w tym takich jak: PI3K/AKT/mTOR, IKK/NF- κ B czy VEGF/MMPs; 4. potwierdzenie, że Ang1-7 ma zdolność stymulowania ekspresji nie tylko receptora MAS, ale także klasycznych receptorów angiotensynowych: AT1 i AT2; 5. udokumentowanie, że obserwowany wzrost poziomu receptora angiotensynowego typu pierwszego, może być osłabiany przez niegenomowe działanie 17 β -estradiolu, ale nie testosteronu; 6. przedstawienie po raz pierwszy, że Ang1-7 ma zdolność modulowania ekspresji receptorów dla hormonów steroidowych, takich jak: AR, ER α (*ESR1*), ER β (*ESR2*) w komórkach prawidłowych i nowotworowych gruczołu krokowego oraz 7. wykazanie, że niegenomowe działanie testosteronu, ale nie 17 β -estradiolu, zmienia efekty działania Ang1-7 na aktywność PTKs w komórkach raka stercza.

Ocena działalności dydaktycznej, eksperckiej, organizacyjnej

Dr Kamila Domińska działalność dydaktyką rozpoczęła jeszcze w czasie studiów magisterskich na Uniwersytecie Łódzkim. W ramach Studenckiego Koła Biochemicznego, brała udział w organizowaniu obchodów 50-lecia opisanie struktury DNA przez Watsona i Cricka (2003), przygotowanych przez Wydział Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego we współpracy z British Council. Natomiast w 2007 roku byłam zaangażowana w organizację sympozjum „Guzy Przysadki” pod auspicjami Polskiego Towarzystwa Neuroendokrynologicznego w ramach II Łódzkich Spotkań Przysadkowych.

Zajęcia ze studentami Uniwersytetu Medycznego w Łodzi prowadzi od 2005 roku. W latach najwcześniejszych prowadziła zajęcia na Wydziale Lekarskim na kierunkach Fizjoterapia, Kosmetologia i Stomatologia. Od 2009/2010 jest zaangażowana w prowadzenie zajęć ze studentami Biotechnologii Wydziału Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego. Większość godzin dydaktycznych stanowią przedmioty: Podstawy hodowli komórkowych, Profilaktyka chorób nowotworowych oraz Molekularne Podstawy Endokrynologii. Jest współautorką 2 sylabusów dla wyżej wymienionych przedmiotów).

Od momentu uzyskania stopnia doktora nauk medycznych była promotorem 3 prac magisterskich oraz 16 prac licencjackich studentów ww. wydziałów. Habilitantka jest jednym z tutorów Studenckiego Koła Naukowego „*Laboratory of Cell Cultures Students Association (LoCCSA)*” utworzonego przy Pracowni Hodowli Komórkowych i Analiz Genomowych, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi we wrześniu 2018 roku. O zaangażowaniu Kandydatki w działalność dydaktyczną świadczyć mogą wygrane w kilku konkursach edukacyjnych (konkurs ONKOGRANTY 2017, konkurs na przygotowanie wykładów dla studentów oraz absolwentów uczelni i szkół medycznych w ramach projektu "Opracowanie i wdrożenie programów kształcenia z zakresu medycyny i farmacji metodą e-learning na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi", 2009; konkurs na przygotowanie wykładów z chemii i biologii dla studentów rozpoczynających studia w uczelni medycznej, ogłoszony w ramach realizacji projektu „Opracowanie i wdrożenie programów kształcenia z zakresu medycyny i farmacji metodą e-learning na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi”, 2010).

Uznana pozycja zawodowa Kandydatki w środowisku przełożyła się na zaproszenie Jej w do pełnienie roli eksperta w konkursie grantowym *Individual Research Grants* finansowanym przez *The Israel Science Foundation (ISF)* (2017) oraz zaproszenia do recenzowania prac zgłoszonych do czasopism takich jak: *BMC Cancer*, *Oncogenesis*, *Cell Proliferation*, *Journal of International Medical Research*, *Journal of Hematology and Oncology Research*,

Experimental and Therapeutic Medicine, Oncology Letters, Medical Case Reports, Tumor Biology, Oncology Research oraz *Cellular and Molecular Biology*. Kandydatka była członkiem Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (2009) oraz Polskiego Towarzystwa Neuroendokrynologicznego (2007-2008).

Podsumowanie oceny dorobku

Podsumowując cykl prac składających się na główne osiągnięcie naukowe pt „OCENA ZAANGAŻOWANIA LOKALNEGO UKŁADU RENINA-ANGIOTENSYNA W PROCES NOWOTWORZENIA GRUCZOŁU KROKOWEGO ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM OSI ACE2/ANG1-7/MAS”, stwierdzam, że przedstawione w nich wyniki mają niepodważalną wartość naukową. Habilitantka prezentuje bardzo rzetelny warsztat badawczy – posługuje się nowoczesnymi metodami badawczymi zapewniającymi wysoką jakość i wiarygodność uzyskanych wyników. Zaprezentowany dorobek naukowy jak i osiągnięcia organizacyjne i dydaktyczne stawiają dr Kamile Domińską pośród wybitnych pracowników naukowych młodego pokolenia. Duża wiedza, wnikliwość naukowa i umiejętność działania w zespołach badawczych, pozwoliły Habilitantce na prawidłowe zaplanowanie i przeprowadzenie eksperymentów badawczych. Zarówno naukowa, jak i zawodowa działalność Kandydatki może być przykładem uporządkowanego postępu i osiągania ambitnych celów.

Wniosek końcowy

Stwierdzam, że zarówno dorobek jak i rozprawa, pod względem formalnym jak i merytorycznym, spełniają wymogi określone w art. 16 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 r (Dz. U. nr 196 poz. 1165). Pozwala mi to wystąpić z wnioskiem do Rady Wydziału Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie dr Kamili Domińskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

1309 Prof. dr hab. n. med. Aneta Gawlik
SPECJALISTA ENDOKRYNOLOG
SPECJALISTA PEDIATRA
42-100 Łódź, ul. Piaskowa 33
tel. 42 635 600

Prof. dr hab. n. med. Aneta Gawlik

Katowice, 10/07/2019