

Ocena

osiągnięć naukowo-badawczych i dorobku dydaktycznego dr med. Elżbiety Janiny Płuciennik w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Dr Elżbieta Janina Płuciennik ukończyła Wydział Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego w roku 2003. W 2007 roku uzyskała stopień doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Łodzi na podstawie rozprawy pt.: „Wykorzystanie metody amplifikacji DNA w czasie rzeczywistym do oznaczania poziomu ekspresji wybranych markerów diagnostyczno-prognostycznych w raku piersi”. Aktualnie dr Płuciennik jest zatrudniona na stanowisku adiunkta w Zakładzie Kancerogenezy Molekularnej Katedry Medycyny Molekularnej i Biotechnologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Dorobek naukowy dr Płuciennik obejmuje 32 prace oryginalne, 2 prace kazuistyczne oraz 3 pogładowe. Autorstwo lub współautorstwo publikacji naukowych w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports obejmuje 27 prac oryginalnych i 2 pogładowe. Zgodnie z paragrafem 4 Rozporządzenia MNiSW z 1.09.2011 r. autorstwo lub współautorstwo monografii, publikacji naukowych w czasopismach międzynarodowych lub krajowych innych niż znajdujące się w bazach obejmuje 5 prac oryginalnych i 1 pogładową. Sumaryczny IF publikacji naukowych wg listy Journal Citation Reports wynosi 62,976. Liczba cytowań publikacji wg bazy Web of Sciences wynosi 394, Index Hirsha 10. Habilitantka kierowała 1 krajowym projektem badawczym, a w 6 była wykonawcą. Została wyróżniona 6 nagrodami za działalność naukową. Do dorobku naukowego można zaliczyć również przedstawienie w formie plakatów 19 doniesień na międzynarodowych konferencjach naukowo-badawczych i 17 na krajowych.

Zgodnie z paragrafem 5 Rozporządzenia MNiSW z 1.09.2011 r. w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego dr Płuciennik spełniła następujące kryteria:

- ad 1) uczestnictwo w programach europejskich i innych programach międzynarodowych lub krajowych – nie dotyczy.
- ad 2) wzięła udział w 19 międzynarodowych i 17 krajowych konferencjach naukowych.
- ad 3) za swoje osiągnięcia naukowo-badawcze otrzymała indywidualną nagrodę Ministra Zdrowia i 5 nagród zespołowych Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.
- ad 4) udział w konsorcjach i sieciach badawczych – nie dotyczy.

ad 5) dr Płuciennik była kierownikiem 1 oraz wykonawcą 6 innych projektów badawczych NCN.

ad 6) udział w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism – nie dotyczy.

ad 7) dr Płuciennik jest członkiem European Association of Cancer Research.

ad 8) do osiągnięć dydaktycznych i popularyzatorskich należy zaliczyć kierowanie przedmiotem biologia molekularna na I i II stopniu studiów biotechnologia medyczna Wydziału Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Dr Płuciennik prowadzi zajęcia ze studentami z przedmiotów bioinformatyka, genetyka drobnoustrojów, podstawy inżynierii genetycznej, kancerogeneza molekularna, komputerowe modelowanie białek, mikrobiologia z elementami biologii lekarskiej oraz laboratory of genetic analysis methods.

ad 9) w ramach opieki nad studentami dr Płuciennik jest współautorem specjalistycznych pięciu skryptów dla studentów. Ponadto dwukrotnie prowadziła warsztaty z zakresu genotypowania z młodzieżą liceów patronackich Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

ad 10) sprawowała opiekę naukową nad studentami i była promotorem 5 prac magisterskich oraz 15 licencjackich studentów Wydziału Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Jest promotorem pomocniczym rozprawy doktorskiej mgr inż. Izabeli Baryły pt.: „Białko *WWOX* jako wielofunkcyjny modulator transkrypcji w patogenezie cukrzycy ciężowej na Wydziale Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi”.

ad 11) staże w zagranicznych lub krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich – nie dotyczy.

ad 12) wykonanie ekspertyz lub innych opracowań na zamówienie organów władzy publicznej, samorządu terytorialnego, podmiotów realizujących zadania publiczne lub przedsiębiorców – nie dotyczy.

ad 13) udział w zespołach eksperckich i konkursowych – nie dotyczy.

ad 14) dr Płuciennik wykonała 14 recenzji prac skierowanych do 11 redakcji poważnych czasopism międzynarodowych i krajowych.

Dr Płuciennik ukończyła szkolenie „intensywny kurs języka angielskiego oraz szkolenie „Podstawy metodyki nauczania dyscyplin biomedycznych” w ramach projektu „Poprawa jakości nauczania w języku angielskim na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi poprzez podniesienie kompetencji akademickiej kadry dydaktycznej organizowanego przez Centrum Nauczania Języków Obcych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

W swoim autoreferacie dr Płuciennik określiła tytuł osiągnięcia naukowego: „Rola genu supresorowego *WWOX* w regulacji procesów biologicznych, nowotworów pęcherza moczowego i błony śluzowej trzonu macicy (endometrium). Dr Płuciennik jest główną autorką 4 prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, które zostały opublikowane w prestiżowych czasopismach specjalistycznych

Problematykę „tzw”. osiągnięcia naukowego należy uznać za w pełni uzasadnioną z uwagi na znaczenie jakie gen supresorowy *WWOX* odgrywa w różnych nowotworach. Wyniki badań nad genem *WWOX* pozwoliły na wykazanie licznych zmian wielkości ekspresji tego genu oraz różnorodnych transkryptów zarówno w liniach komórkowych oraz w komórkach różnych nowotworów. Dalszą przesłanką do podjęcia badań przez habilitantkę były wyniki u myszy, które pozbawione jednego allela *WWOX* zwiększały częstość występowania nowotworów. Ponadto zmniejszenie ekspresji genu *WWOX* najczęściej związane było z utratą heterozygotyczności lub metylacją reszt cytozyny w wyspach CpG promotora i pierwszego eksonu. Liczne wyniki z piśmiennictwa na temat znaczenia genu *WWOX* w procesie nowotworzenia były podstawą podjęcia przez habilitantkę próby określenia roli genu *WWOX* w procesie nowotworzenia tkanki endometrium i pęcherza moczowego. Habilitantka w przeprowadzonych badaniach wykazała w komórkach raka endometrium utratę heterozygotyczności w dwóch analizowanych intronach. Co ciekawe autorka nie stwierdziła związku pomiędzy utratą heterozygotyczności a poziomem ekspresji genu *WWOX*; co wykazali inni autorzy w przypadku różnych nowotworów. Autorka wykazała zmniejszenie ekspresji genu *WWOX* wskutek metylacji sekwencji promotorowej oraz eksonu 1. Na podstawie przeprowadzonych badań autorka sugeruje, że w raku pęcherza moczowego ekspresja genu *WWOX* regulowana jest na drodze utraty heterozygotyczności oraz metylacji jego sekwencji promotorowej. W tym miejscu trudno się zgodzić z pierwszą częścią wniosku jako, że w badaniach nie wykazano związku pomiędzy utratą heterozygotyczności a poziomem ekspresji genu *WWOX*. W badaniach raka błony śluzowej trzonu macicy autorka podkreśla, że jako pierwsza podjęła próbę sprawdzenia, czy gen *WWOX* ma wpływ na proces nowotworzenia w tkance endometrium. Myślę, że bardziej adekwatnym celem przeprowadzonych badań była ocena związku pomiędzy ekspresją genu *WWOX* a obrazem klinicznych i histopatologicznym raka endometrium. I właśnie ten cel został zrealizowany poprzez wykazanie korelacji ekspresji genu *WWOX* ze stopniem zaawansowania choroby oraz stopniem zróżnicowania raka endometrium. Ponadto jak to przedstawiła habilitantka celem badań było poznanie mechanizmów wpływających na poziom ekspresji genu *WWOX* oraz wpływu tego genu na ekspresję innych genów związanych z proliferacją, apoptozą, cyklem komórkowym i transdukcją sygnału w raku pęcherza moczowego i endometrium.

Dalsze badania, których wyniki autorka przedstawiła w opublikowanej pracy pt.: „The role of *WWOX* tumor suppressor gene in the regulation of EMT process via regulation of CDH1-ZEB1-VIM expression in endometria cancer” stanowią pogłębioną analizę genu *WWOX* w raku endometrium. Istotnym stwierdzeniem było wykazanie zwiększonej zdolności do przechodzenia przez błonę podstawną komórek ECC1 z nadekspresją genu *WWOX*, co korelowało ze zwiększoną aktywnością metaloproteinaz. Ważną obserwacją było wykazanie obniżenia proliferacji w zawieszynie komórek epitelialnych z nadekspresją genu *WWOX*, co może sugerować zmniejszoną zdolność do przerzutowania. Ciekawym stwierdzeniem było również wykazanie zmniejszonej zdolności do wiązania z białkami macierzy zewnątrzkomórkowej komórek ECC1 z podwyższonym poziomem ekspresji genu *WWOX*. Istotnym osiągnięciem było wykazanie wyższej ekspresji genu *WWOX* w raku endometrium u pacjentek z niskim ryzykiem wznowy. Pacjentki z niskim ryzykiem wznowy i stopniem złośliwości G1 wykazywały najwyższy poziom ekspresji genu *WWOX*. Z kolei obniżony poziom ekspresji CDH1 był obserwowany w raku endometrium ze stopniem złośliwości G3 u pacjentek wykazujących najwyższe ryzyko wznowy choroby. Odwrotnie pacjentki z G2 i średnim ryzykiem wznowy wykazywały wyższy poziom ekspresji CDH1 w porównaniu z G1 i niskim ryzykiem wznowy. Ważnym osiągnięciem habilitantki było wykazanie zależności poziomu ekspresji genu *WWOX* z ryzykiem wznowy choroby u pacjentek z rakiem endometrium.

W kolejnej pracy pt.: „The influence of *WWOX* gene in the regulation of biological processes during endometrial carcinogenesis” autorka wyciszyła gen *WWOX* shRNA w trzech liniach komórkowych. Prawidłowe komórki endometrium z wyciszonym genem *WWOX* wykazywały spadek adhezji do białek macierzy zewnątrzkomórkowej, natomiast zróżnicowane komórki linii Ishikawa wykazywały wzrost adhezji do fibronektyny. W przeprowadzonych badaniach habilitantka wykazała zmniejszoną zdolność komórek endometrium do inwazji przez błonę podstawną dla linii słabo zróżnicowanej MFE296 z obniżoną ekspresją genu *WWOX*. Istotnym osiągnięciem było stwierdzenie, że obniżenie ekspresji genu *WWOX* w komórkach MFE296 powodowało ponad dwukrotne zwiększenie ekspresji genów regulujących adhezję komórek oraz ich wzrost poprzez oddziaływanie z białkami ECM i cytokinami. Ważnym osiągnięciem habilitantki było wykazanie roli genu *WWOX* na różnych etapach kancerogenezy endometrium. Wyniki tych badań poszerzają naszą wiedzę nt. udziału genu *WWOX* w procesie adhezji prawidłowych komórek endometrium oraz znaczenia tego genu w procesach przerzutowania.

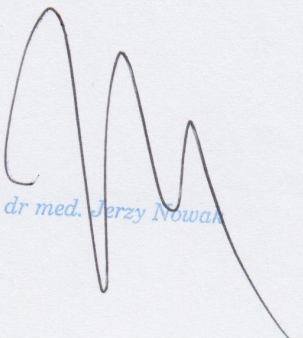
W pozostałych osiągnięciach naukowych uwagę zwraca wykorzystanie metody amplifikacji DNA w czasie rzeczywistym do oznaczania poziomu ekspresji wybranych markerów diagnostyczno-prognostycznych w raku piersi, co stanowiło podstawę do napisania pracy doktorskiej. W dalszych badaniach poświęconych tej tematyce wykorzystano ocenę ekspresji genu *HER2* jako czynnika

prognostycznego w raku piersi i wykazała, że możliwe jest wyodrębnienie grup pacjentek z rakiem piersi w zależności od poziomu ekspresji *HER2* i ryzyka zgonu w okresie 5 lat. Ponadto wykazała, że zwiększona ekspresja genu *HER2* wiąże się z większym ryzykiem do przerzutów do węzłów chłonnych oraz z większym ryzykiem zgonów. W tym miejscu należy zwrócić uwagę, że w 15 pracach poświęconych temu zagadnieniu dr Płuciennik tylko w jednej jest pierwszą autorką.

Należy podkreślić, że we wcześniejszych etapach kariery naukowej dr Płuciennik zajmowała się rolą angiotensyny II w procesie nowotworzenia endometrium. Wykazała, że we wstępnych etapach rozwoju raka endometrium istotną rolę odgrywa angiotensyna II, która poprzez receptory AT1 i poprzez działanie czynnika wzrostu VEGF stymuluje proliferację komórek. Istotnym osiągnięciem było wykazanie korelacji pomiędzy receptorem AT1 a receptorem VEGF we wszystkich stopniach zróżnicowania raka endometrium. Tym samym wyniki wykazały ważną rolę angiotensyny II w regulacji ekspresji VEGFR poprzez receptor AT1. W dalszych badaniach autorka wykazała również, że angiotensyna IV może zmieniać ekspresję receptorów AT1 i AT2 zarówno na poziomie mRNA jak i białka. W innych badaniach *in vitro* na linii komórek prostaty PNT1A wykazała istotny wpływ angiotensyny II i relaksyny 2 w zwiększaniu agresywności raka prostaty poprzez zwiększoną ekspresję *surviviny* i podwyższoną produkcję metaloproteinaz.

W podsumowaniu uważam, że wyniki badań przeprowadzonych przez dr Płuciennik stanowią istotne osiągnięcia naukowe w badaniach nad rolą genu supresorowego *WWOX* w rozwoju raka pęcherza moczowego i raka trzonu macicy.

Dorobek naukowy i dydaktyczny dr Płuciennik oceniam wysoko. Na podstawie przeprowadzonej oceny stwierdzam, że osiągnięcia naukowo-badawcze oraz dydaktyczne całkowicie spełniają wymagania stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego zgodnie z ustawą o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 roku (jednolity tekst w obwieszczeniu Marszałka Sejmu RP z 3.06.2016 r.); rozporządzeniem MNiSW z dnia 26.09.2016 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora, oraz rozporządzeniem MNiSW z 1.09.2011 r. w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Przedstawiam Komisji Habilitacyjnej powołanej przez Centralną Komisję ds. Stopni i Tytułów wniosek o dopuszczenie dr Elżbiety Janiny Płuciennik do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.


Prof. dr med. Jerzy Nowak