



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

***Prof. dr hab. n. med. Jan Lubiński***

Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Zakład Genetyki i Patomorfologii

Szczecin, dnia 06.09.2024 r.

### ***Opinia***

na temat dorobku naukowo-badawczego, dydaktyczno-popularyzatorskiego i organizacyjnego dr nauk (ang. ***Doctor in Philosophy***) ***Urszuli Oleksiewicz*** w związku z postępowaniem habilitacyjnym

#### ***1. Przebieg studiów i pracy zawodowej oraz uzyskanie stopnia naukowego doktora***

Dr Urszula Oleksiewicz w 2006 roku ukończyła studia na Wydziale Biologii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu uzyskując tytuł magistra biotechnologii. W roku 2011 uzyskała stopień doktora nauk [ang. Doctor in Philosophy] nadany przez Wydział Nauk o Życiu i Zdrowiu Uniwersytetu w Liverpoolu w Wielkiej Brytanii (Faculty of Health and Life Sciences, University of Liverpool, United Kingdom). Tytuł rozprawy doktorskiej: "The investigations into the role of cytoglobin in lung carcinogenesis." Promotorzy: Dr George Xinarianos, Prof. John Field.

Zatrudnienie:

Od maja 2020 – Adiunkt w Zakładzie Immunologii Nowotworów (Katedra Biotechnologii Medycznej) Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu – pracownik naukowo-dydaktyczny.

Styczeń 2016 – maj 2020 – Adiunkt w Zakładzie Immunologii

Nowotworów (Katedra Biotechnologii Medycznej) Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu – pracownik naukowy zatrudniony jako kierownik projektu OPUS 9.

Kwiecień 2011 – październik 2015 – Asystent podoktorski w Zakładzie Immunologii Nowotworów (Katedra Biotechnologii Medycznej) Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu – pracownik naukowy zatrudniony w projekcie Welcome. Wrzesień – grudzień 2011 – Asystent Podoktorski (4 m-ce) w University of Liverpool, Faculty of Health and Life Sciences, Molecular and Clinical Cancer Medicine, UK.

## **2. Stanowiska organizacyjne pełnione w uczelni, jednostkach badawczych i inne**

Współtworzenie Zakładu Inżynierii Genetycznej:

W latach 2018-2019 była współautorem dokumentacji niezbędnej do utworzenia Zakładu Inżynierii Genetycznej (ZIG). Brała udział w przygotowaniu laboratorium, aby spełniało wymogi ZIG. Ponadto, była autorem zgłoszeń zamkniętego użycia mikroorganizmów genetycznie zmodyfikowanych (GMM) zaliczonych do I kategorii zagrożenia.

Osiągnięcia popularyzujące naukę:

- Zajęcia przygotowujące do Olimpiady Biologicznej:

W kwietniu 2023 przeprowadziła zajęcia przygotowujące uczniów II Liceum Ogólnokształcącego w Gorzowie Wlkp. Do egzaminu teoretycznego i praktycznego w ramach 52 Olimpiady Biologicznej na etapie centralnym.

- Współdziałał w tworzeniu aplikacji on-line KRAB ZNF explorer:

We współpracy z prof. Przemysławem Bieckiem i jego grupą statystyków i informatyków z Uniwersytetu Technicznego w Warszawie stworzona została publicznie dostępna aplikacja, która umożliwia analizę ekspresji 381 czynników KRAB-ZNF z wykorzystaniem danych TCGA.

- Członkostwo w komitetach redakcyjnych czasopism naukowych:

Pod koniec 2023 roku podjęła współpracę (na zaproszenie) z czasopismem International Journal of Molecular Sciences (MDPI) jako Guest Editor wydania specjalnego pt. „Epigenetic Genes, Biomarkers and Immunotherapy in Cancers”. Rolę tę pełni razem z Prof. Andrzejem Mackiewiczem.

- Recenzowane prace naukowe w czasopismach o zasięgu międzynarodowym:

Przeprowadziła 62 zweryfikowane recenzje artykułów naukowych dla 24 czasopism o zasięgu międzynarodowym.

- Uczestnictwo w zespołach oceniających wnioski o finansowanie badań:

Recenzent – ekspert wniosków badawczych w ramach FP7, Horizon 2020, Horizon Europe dla Komisji Europejskiej w latach 2012-2015, 2022. Praca ta dotyczy okresu po uzyskaniu stopnia doktora.

Udział w zespołach eksperckich lub konkursowych: jak wyżej.

- Współpraca z sektorem gospodarczym:

W latach 2014-2015 współpracowała z Poznańskim Centrum Superkomputerowo-Sieciowym i z firmą Transition Technologies S.A. w Warszawie.

- Wykonanie opracowań na zamówienie przedsiębiorców:

W roku 2020 współpracowała z firmą MNM Diagnostics p. z o.o. w Poznaniu.

### **3. Charakterystyka i ocena dorobku naukowego**

W oparciu o analizę bibliometryczną dorobku naukowego Habilitantki – jest ona autorem/współautorem 18 oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych (w tym 3 prac wchodzących jako osiągnięcie naukowe), w tym 16 publikowanych w czasopismach z „impact factor”. W 6 pracach Habilitantka jest 1-szym autorem.

Dr Oleksiewicz jest ponadto autorem/współautorem 29 doniesień zjazdowych w tym 3 na konferencjach międzynarodowych.

Łączna punktacja publikacji wynosi:

IF–97,562, MNiSW–1455 pkt, liczba cytowań – 591, index Hirscha – 13.

Tak więc aktywność naukowa Habilitantki jest znacząca. Tematyka prac podejmowanych poza rozprawą habilitacyjną obejmowała:

„Identyfikację metodą TAP-tag białek komórkowych oddziałujących z białkiem E6 HPV16”.

„Analizę roli cytoglobiny w nowotworzeniu raka płuca”.

„Ocenę wpływu UHRF1 na funkcjonowanie komórek raka płuca”.

„Analizę statusu innych globin (neuroglobiny i mioglobiny) w raku płuca”.

„Analizę statusu genów regulowanych przez CYGB w raku płuca”.

**4. Ocena rozprawy habilitacyjnej lub zestawu publikacji składających się na habilitację wraz z uzasadnieniem, co przeprowadzone badania wnoszą do nauki**

Zgodnie z art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2021.0.478 tj. Ustawa z dnia 20 lipca 2018 r.), osiągnięciem naukowym stanowiącym podstawę przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego dr Oleksiewicz jest cykl publikacji powiązanych tematycznie pt.: **„Rola białek z rodziny Krüppel-associated box zinc fingers (KRAB-ZNF) w komórkach macierzystych i nowotworowych”.**

Osiągnięcie zostało udokumentowane cyklem publikacji powiązanych tematycznie, na który składają się 3 publikacje oryginalne o łącznym IF – 17,737.

W skład osiągnięcia naukowego weszły następujące prace:

**A1.** Oleksiewicz Urszula, Gładych Maria, Raman Ayush T, m Heyn Holger, Mereu Elisabetta, Chlebanowska Paula, Andrzejewska Anastazja, Sozańska Barbara, Samant Neha, Fąk Katarzyna, Auguścik Paulina, Kosiński Marcin, Wróblewska Joanna P., Tomczak Katarzyna, Kulcenty Katarzyna, Płoski Rafał, Biecek Przemysław, Esteller Manel, Shah Parantu K., Rai Kunal, Wiznerowicz Maciej. „TRIM28 and Interacting KRAB-ZNFs Control Self-Renewal of Human Pluripotent Stem Cells through Epigenetic Repression of Pro-differentiation Genes.” *Stem cell reports* vol. 9(6) (2017): 2065-2080, doi:10.1016/j.stemcr.2017.10.031. IF<sub>2017</sub>: 6.537, MEiN<sub>2017</sub>: 40, Cytowania: 61.

**A2.** Oleksiewicz Urszula, Machnik Marta, Sobocińska Joanna, Molenda Sara, Olechnowicz Anna, Florczak Anna, Smolibowski Mikołaj, Kaczmarek Mariusz. „ZNF714 Supports Pro-Oncogenic Features in Lung Cancer Cells.” *International journal of molecular sciences* vol. 24(21): 15530. 24 Oct. 2023, doi: 10.3390/ijms242115530. IF<sub>2023</sub>: 5,6, MEiN<sub>2023</sub>: 140.

**A3.** Oleksiewicz Urszula, Machnik Marta, Sobocińska Joanna, Molenda Sara, Olechnowicz Anna, Florczak Anna, Julia Mierzejewska, Dominika Adamczak, Smolibowski Mikołaj, Kaczmarek Mariusz, Andrzej Mackiewicz. „ZNF643/ZFP69B Exerts Oncogenic Properties and Associates with Cell

Adhesion and Immune Processes.” *International journal of molecular sciences* vol. 24(22): 163380. 15 Nov. 2023, doi: 10.3390/ijms242216380. IF<sub>2023</sub>: 5,6, MEIN<sub>2023</sub>: 140.

We wszystkich publikacjach habilitantka jest pierwszym autorem.

Celem osiągnięcia naukowego było poznanie wpływu różnych białek z rodziny KRAB-ZNF na funkcjonowanie i profil molekularny komórek macierzystych i nowotworowych.

Cele szczegółowe badań obejmowały:

- Identyfikację i weryfikację czynników KRAB-ZNF o zwiększonej ekspresji w komórkach macierzystych w porównaniu do komórek zróżnicowanych w oparciu o analizy transkryptomowe (A1).
- Określenie wpływu zmniejszonej ekspresji białka KAP1 oraz sześciu wybranych czynników KRAB-ZNF na fenotyp komórek macierzystych (A1).
- Potwierdzenie lokalizacji jądrowej oraz fizycznego oddziaływania między białkiem KAP1 a wybranymi białkami KRAB-ZNF (A1).
- Identyfikację miejsc wiązań czterech wybranych czynników KRAB-ZNF do DNA poprzez immunoprecypitację chromatyny oraz sekwencjonowanie nowej generacji (ChIP-seq) (A1).
- Integrację i walidację danych ChIP-seq, transkryptomowych oraz mikromacierzy metylacji w celu identyfikacji i anotacji genów bezpośrednio regulowanych przez wybrane białka KRAB-ZNF (A1).
- Charakterystykę statusu (ekspresja, metylacja, mutacje) dwóch uprzednio wybranych czynników KRAB-ZNF (ZNF714 i ZNF643) w różnych typach nowotworów w oparciu o dane dostępne w ramach projektu Atlas Genomu Raka (ang. The Cancer Genome Atlas, w skrócie TCGA) (A2, A3).
- Ocenę korelacji ekspresji ZNF714 i ZNF643 z różnymi danymi molekularnymi, klinikopatologicznymi oraz statusem immunologicznym nowotworów w oparciu o dane z TCGA (A2, A3).
- Ocenę wpływu zmienionej ekspresji ZNF714 i ZNF643 na fenotyp komórek nowotworowych (tj. proliferację, apoptozę, cykl komórkowy, migrację i inwazję) w liniach komórkowych raka płuca (A2, A3).
- Analizę lokalizacji wewnątrzkomórkowej ZNF714 i ZNF643 w komórkach raka płuca (A2, A3).
- Analizę transkryptomu (A2, A3) oraz metylomu (A2) komórek po wyciszeniu ZNF714 i ZNF643.

- Identyfikację miejsc wiązań ZNF643 (A3) do DNA poprzez analizę ChIP-seq.
- Integrację danych z wysokoprzepustowych, anotację wspólnych genów (oraz ścieżek sygnałowych i procesów biologicznych z nimi związanych), a także walidację wybranych genów regulowanych przez ZNF714 i ZNF643 (A2, A3).

Uzyskane wyniki opisują wpływ białka KAP1 i wybranych czynników KRAB-ZNF (ZNF57, ZNF114, ZNF483 i ZNF589) na utrzymanie macierzystości poprzez epigenetyczną represję genów zaangażowanych w proces różnicowania (A1).

Wyniki eksploracji biologicznych baz danych potwierdziły, że ekspresja ZNF714 ulega podwyższeniu w wielu typach raka i koreluje z różnymi parametrami klinikopatologicznymi takimi jak histopatologia, stopień zaawansowania i odróżnicowania nowotworów (A2).

Wyniki badań *in vitro* pokazały, że ZNF714 wspiera proliferację, migrację i inwazyjność komórek nowotworowych, ale efekt ten jest zależny od typu komórki. Ponadto, dane analiz multi-omicznych wykazały, że ZNF714 pośrednio reguluje ekspresję wielu genów zaangażowanych we wzrost, adhezję, mobilność, organizację macierzy pozakomórkowej oraz rozwój organizmu (A2).

Wyniki badań zaprezentowanych w publikacji A2 z cyklu osiągnięć do niniejszego postępowania habilitacyjnego stanowią pierwsze doniesienie skupiające się wyłącznie na ZNF714 i wskazują na jego pro-onkogenne funkcje.

Poziom ekspresji ZNF643 ma znaczenie w wielu typach nowotworów. ZNF643 ulega zwiększonej ekspresji w większości typów raka, co jest prawdopodobnie uwarunkowane zmianami w ilości kopii tego genu i sygnalizacją związaną z mutacjami genu *p53*. Ponadto, ekspresja ZNF643 koreluje z różnymi parametrami klinicznymi, w tym z podtypami molekularnymi i immunologicznymi w wielu rodzajach nowotworów. Dodatkowo Habilitantka wykazała, że ZNF643 pozytywnie wpływa na migrację i inwazję linii komórkowej raka płuca. Natomiast poprzez analizę RNA-seq i ChIP-seq zidentyfikowała regulowane przez ZNF643 geny związane ze wzrostem, adhezją i układem immunologicznym (m.in. TNFSF9 i SYNE3). Łącznie obserwacje te wskazują na onkogenne właściwości ZNF643 (A3).

Opublikowane przez Habilitantkę dane przyczynią się do lepszego zrozumienia roli czynników z rodziny KRAB-ZNF w procesach zachodzących podczas rozwoju, reprogramowania i nowotworzenia. Hipotetycznie, czynniki te mogłyby być w przyszłości wykorzystane jako modulatory bądź biomarkery procesów związanych z onkogenezą czy też z uzyskaniem i utrzymaniem stanu macierzystości.

Stwierdzam, że Habilitantka posiada określoną wiedzę i umiejętności, potrafi dostrzegać istotne problemy naukowe, potrafi zastosować obiektywne metody badawcze i umie wyciągać z prowadzonych przez siebie badań poprawne wnioski. Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe stanowi oryginalny wkład autora w rozwój nauki, a opublikowanie go w czasopiśmie z „Impact Factor” potwierdza jego rangę i znaczenie dla postępu wiedzy w obszarze biologii molekularnej nowotworów.

### **5. Charakterystyka dorobku dydaktycznego**

Habilitantka prowadzi zajęcia z przedmiotu:

- Epigenetyka dla studentów Biotechnologii Medycznej UMP;
- Biologiczne Bazy Danych dla studentów I stopnia i II stopnia Biotechnologii Medycznej UMP;
- Analiza Publikacji Naukowych dla studentów I stopnia Biotechnologii Medycznej UMP;
- Inżynieria Genetyczna, ćwiczenia laboratoryjne dla studentów I stopnia Biotechnologii Medycznej UMP;
- seminarium na temat indukowanych komórek macierzystych dla studentów II stopnia Biotechnologii Medycznej oraz dla I stopnia Zdrowia Publicznego, odpowiedni w ramach przedmiotów: Komórki macierzyste w biologii i medycynie oraz Biotechnologia w medycynie.

Opieka naukowa nad studentami:

- Opiekun pracy doktorskiej.
- Promotor 7 prac magisterskich i 3 licencjackich.

### **6. Współpraca krajowa i międzynarodowa**

Doktorat uzyskała w ramach 3-letnich studiów doktoranckich na Uniwersytecie w Liverpool. Odbyła też 4-miesięczny staż w MD Anderson Cancer Center w USA.

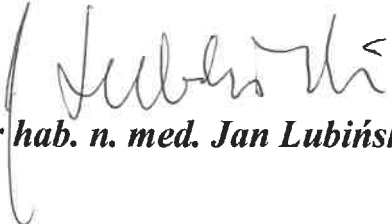
Była kierownikiem lub aktywnym wykonawcą grantów NCN.

### **7. Podsumowanie recenzji**

Działalność naukowa, przedstawiony dorobek, osiągnięcia w pracy zawodowej i organizacyjnej, działalność dydaktyczna dr Urszuli Oleksiewicz są

znaczące i bardzo interesujące. Świadczą o pracowitości, kreatywności i ukierunkowanym zainteresowaniu naukowym.

Zgodnie z art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U.2021.0.478 tj. Ustawa z dnia 20 lipca 2018 r.), kandydatka spełnia warunki stawiane kandydatom na stopień doktora habilitowanego nauk medycznych.



*Prof. dr hab. n. med. Jan Lubiński*