



# UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Kierownik Katedry Morfologii i Embriologii Człowieka

Zakładu Histologii i Embriologii

prof. dr hab. Piotr Dzięgieł

**Ocena osiągnięcia naukowego, osiągnięć naukowo-badawczych  
i aktywności naukowej oraz dorobku dydaktycznego  
i popularyzatorskiego dr n. med. Moniki Świerczewskiej  
pt.: "Mechanizmy chemooporności raka jajnika w różnych modelach  
badawczych *in vitro*"  
w związku z postępowaniem w sprawie nadania  
stopnia doktora habilitowanego**

## OCENA FORMALNA:

Przedstawione do recenzji materiały w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego dr n. med. Monice Świerczewskiej, zarówno w formie drukowanej, jak również zapisane na nośniku elektronicznym, są kompletne i zawierają: wniosek, dane wnioskodawcy, kopia dyplomu doktorskiego, autoreferat, wykaz osiągnięć naukowych stanowiących znaczący wkład w rozwój w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne, deklaracje współautorów, analiza bibliometryczna dorobku naukowego, kopie wymaganych dokumentów.

Jako osiągnięcie naukowe rozprawy habilitacyjnej pt.: "Mechanizmy chemooporności raka jajnika w różnych modelach badawczych *in vitro*" zaprezentowano cykl 4 zbieżnych tematycznie, oryginalnych prac naukowych, opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym w latach 2017-2023 o łącznej wartości współczynnika IF = 18,214 (340 pkt. wg MEiN).

We wszystkich ww. publikacjach Kandydatka jest pierwszym autorem, a Jej wkład w powstanie, opartego na cyklu osiągnięcia, jest dominujący i obejmuje m. in.: opracowanie koncepcji oraz metodyki badań, przeprowadzenie eksperymentów, opracowanie oraz analiza uzyskanych rezultatów, sformułowanie wniosków oraz przygotowanie manuskryptów do

publikacji. Niestety nie mogę się zgodzić, że szacowany Jej wkład w powstanie, na przykład pierwszej pracy z cyklu (Świerczewska M. i wsp. 2023), wyniósł aż 90%, co przy współautorstwie pozostałych pięciu osób powoduje, że ich wkład średnio wyniósł po 2% (?). Jest to bardzo częsty błąd, który popełniają młodzi adepci nauki, bo przecież w zupełności wystarczyłby wkład jako wiodącego autora w wymiarze np. 50% (!).

Ponadto, kontynuując wcześniejsze badania, których efektem jest przedstawiony cykl publikacji osiągnięcia naukowego, Kandydatka uzyskała finansowanie projektu Narodowego Centrum Nauki – Miniatura-V, gdzie celem jest zbadanie wpływu inhibitorów ścieżek sygnalizacyjnych CSCs – Wnt/ $\beta$ -katenina oraz Notch na wrażliwość komórek nowotworowych na chemioterapię.

Dr Monika Świerczewska w 2013 roku została zaangażowana w wykonanie międzynarodowego projektu ERA-NET TRANSCAN (ERA NET on Translational Cancer Research TRANSCAN named 'CTC-SCAN'; NCBR no. 03/2013), pt. „Krażące komórki nowotworowe (CTC) jako biomarker choroby resztkowej (MRD) w raku stercza”, pod kierownictwem Prof. dr hab. n. med. Macieja Zabla. Był to projekt realizowany w ramach europejskiego konsorcjum naukowego, w którym udział brały, obok macierzystej Uczelni następujące ośrodki wraz z liderami: University Medical Centre Hamburg Eppendorf, Department of Tumour Biology w Niemczech (Klaus Pantel), University Medical Centre of Montpellier IURC, Laboratory of Rare Human Circulating Cells we Francji (Catherine Alix-Panabières), University of Athens, Department of Chemistry, Lab of Analytical Chemistry w Grecji (Evi Lianidou), Medical University of Graz, Institute for Cell Biology, Histology and Embryology, Center of Molecular Medicine w Austrii (Peter Sedlmayr). Ww. współpraca była kontynuowana w ramach RA-NET-TRANSCAN 2 pt. „Wczesna diagnostyka raka stercza z zastosowaniem biopsji płynnej”. Dodatkowo, od maja 2023 Kandydatka aktywnie współpracuje z badaczami z Katedry Anatomii i Histologii Instytutu Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Zielonogórskiego, kontynuując prowadzenie eksperymentów związanych z chemoopornością raka jajnika, jako wykonawca w dwóch projektach NCN: 2021/43/B/NZ5/02564, oraz 2021/41/B/NZ5/01128.

Kandydatka w latach 2004 – 2009 studiowała na Uniwersytecie Przyrodniczym w Poznaniu, na Wydziale Rolniczym, kierunek: Biotechnologia, specjalizacja: Biotechnologia przemysłowa, czego zwieńczeniem było przez Nią uzyskanie tytułu zawodowego mgr inż. Biotechnologii w 2009 roku. Następnie w latach 2011 – 2015 odbywała studia doktoranckie w Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kończąc je w 2015 roku obroną pracy doktorskiej pt.: „Analiza molekularnego podłoża mechanizmu

steroidooporności u dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym” (Promotor: prof. dr hab. Michał Nowicki).

Dr Monika Świerczewska od 2017 roku do chwili obecnej jest zatrudniona w Zakładzie Histologii i Embriologii, Instytutu Biostrukturalnych Podstaw Nauk Medycznych (IBPM) Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu na stanowisku adiunkta.

## **OCENA MERYTORYCZNA:**

### **Ocena osiągnięć naukowo-badawczych i aktywności naukowej**

#### **Osiągnięcie – cykl prac**

W zaprezentowanym autoreferacie, Kandydatka w sposób klarowny przedstawia swoje osiągnięcie naukowe, którego podstawę stanowi cykl czterech zbieżnych tematycznie publikacji, dotyczących problematyki mechanizmów chemiooporności raka jajnika na wybrane cytostatyki, powszechnie stosowane w leczeniu tego schorzenia. W swoich badaniach wykorzystywała model badawczy oparty na liniach komórkowych, zarówno komercyjnych (zakupionych w ATCC), jak również pierwotnych, wyprowadzonych od pacjentki z rakiem jajnika. Ponadto, zastosowała dwa niezależne modele hodowli komórkowych *in vitro* – tzn. typowy 2D oraz 3D, oparty na tworzeniu przez hodowane komórki tzw. sferoidów, lepiej odzwierciedlających warunki *in vivo*, panujące w żywym organizmie, w tym warunki rosnącego guza nowotworowego.

W początkowych badaniach dr Monika Świerczewska swoje eksperymenty oparła na ocenie oporności komórek raka jajnika na leki tzw. pierwszej oraz drugiej linii stosowane w terapii ww. nowotworu, tzn. cisplatynę (CIS), paklitaksel (PAC), topotekan (TOP). W przeprowadzonych badaniach skoncentrowała się na analizie różnic w odpowiedzi komórek nowotworowych na stosowanie ww. chemioterapeutyków oraz na porównaniu ekspresji nowych genów związanych z pierwotną, jak i wtórną odpowiedzią na leczenie CIS, PAC i TOP w liniach komórkowych raka jajnika wrażliwych, jak i opornych na ww. cytostatyki (Świerczewska M. i wsp. *New and Old Genes Associated with Primary and Established Responses to Cisplatin and Topotecan Treatment in Ovarian Cancer Cell Lines*. 2017. *Molecules*. 22(10):1717; Świerczewska M. i wsp. *New and Old Genes Associated with Primary and Established Responses to Paclitaxel Treatment in Ovarian Cancer Cell Lines*. 2018. *Molecules*. 23(4):891). Przedstawione rezultaty opisują zarówno „nowe” geny jak: *MCTP1*, *S100A3*, *HERC5*, *PCDH9*, *NSBP1*, *SEMA3A*, *C4orf18* oraz już poznane: *ALDH1A1*, *MDR1*, *BCRP (ABCG2)*, *ABCC2 (MRP2)*. Kandydatka wysunęła m. in. następujące wnioski na podstawie otrzymanych wyników zrealizowanych badań:

- wykazano zmniejszoną ekspresję genu *MCTP1* we wszystkich liniach komórkowych opornych na CIS, PAC i TOP, co może być pomocne w planowaniu leczenia
- stwierdzono nadekspresję genu *S100A3* w liniach komórkowych raka jajnika opornych na TOP oraz w linii odpornej na CIS, co również może mieć znaczenie w projektowaniu postępowania terapeutycznego
- zaobserwowano nadekspresję genu *HERC5* w liniach komórkowych opornych na TOP
- w przypadku genów: *PCDH9*, *NSBP1* i *SEMA3A*, wykazano zmniejszoną ekspresję w liniach opornych na PAC oraz w przypadku genu *C4orf18* w liniach opornych na CIS i TOP jego nadekspresję

Reasumując, można stwierdzić, że istnieją różnice w odpowiedzi na leczenie CIS, PAC i TOP między liniami komórkowymi wrażliwymi a opornymi na ww. leki. Przeprowadzone eksperymenty mają znaczenie kliniczne i mogą być pomocne w typowaniu biomarkerów oporności na cytostatyki w raku jajnika oraz w planowaniu nowych strategii terapeutycznych.

Kontynuowane badania miały na celu określenie szlaków sygnalizacyjnych powodujących ekspresję genów kodujących białka efektorowe odpowiedzi na stosowane leki cytostatyczne (*Świerczewska M. i wsp. PTPRK Expression Is Downregulated in Drug Resistant Ovarian Cancer Cell Lines, and Especially in ALDH1A1 Positive CSCs-Like Populations. 2019. Int J Mol Sci. 20(8)*). Celem nadrzędnym było wykazanie roli utraty ekspresji fosfatazy tyrozynowej typu K (PTPRK) w rozwoju lekooporności w raku jajnika. W efekcie uzyskanych rezultatów Kandydatka wysunęła dwie interesujące hipotezy:

1. „Komórki nowotworowe prezentują różne poziomy ekspresji PTPRK. Komórki o niskim poziomie ekspresji PTPRK są bardziej odporne na chemioterapię z powodu bardziej aktywnych szlaków sygnałowych przeżycia, co pozwala im przetrwać po kontakcie z lekiem cytotoksycznym”.
2. „W odpowiedzi na leczenie lekiem cytotoksycznym, dochodzi do zmniejszenia ekspresji PTPRK w komórkach nowotworowych, co prowadzi do aktywacji szlaków przetrwania, powodując ekspresję genów oporności na leki i oporność na chemioterapię”.

Potwierdzenie lub wykluczenie powyżej przedstawianych hipotez wymaga dalszych, bardziej szczegółowych badań, co niewątpliwie Kandydatka zrealizuje.

Ostatnia, najnowsza (2023) publikacja, zawarta w cyklu osiągnięcia habilitacyjnego dotyczy bardzo interesującego zagadnienia, a mianowicie przeanalizowania potencjalnych różnic w mechanizmach chemiooporności komórek raka jajnika ze względu na zastosowany model ich hodowli – 2D (monowarstwowy) oraz 3D (trójwymiarowy) w postaci tzw. sferoidów.

Do eksperymentów zastosowano linię raka jajnika wrażliwą na wybrane cytostatyki. W przeprowadzonych badaniach wykorzystano różnorodne techniki: barwienie H&E, test MTT, qPCR, IHC oraz IF. Habilitantka wykazała, że w hodowli 2D żywotność komórek obniża się wraz ze wrastającym stężeniem leku. W przypadku modelu 3D dalszy wzrost stężeń leków cytotoksycznych, prowadził do zależnej od stężenia krzywej reakcji w przypadku leczenia CIS, DOX, TOP i PAC, a podawanie MTX oraz VIN, nawet w bardzo wysokich stężeniach nie powoduje obumierania wszystkich komórek w sferoidach. Na podstawie przeprowadzonej analizy Kandydatka stwierdza, że w hodowlach 3D występują dodatkowe mechanizmy oporności na stosowane cytostatyki, które nie są obecne w modelu 2D. To skłoniło Habilitantkę do dalszych badań i analizy nasilenia ekspresji typowych genów oporności na chemioterapeutyki (m. in. kodujących transportery ABC), jak również tych wytypowanych w ramach wcześniej prowadzonych badań z wykorzystaniem macierzy ekspresyjnych (np. *PTPRK*, *MCTP1*, *SLC19A1*, *RUNDC3B*, *NSBP1*). Niestety, nie stwierdzono istotnych różnic w ekspresji ww. genów. Jak stwierdza Kandydatka, różnice w chemiowrażliwości komórek raka jajnika w poszczególnych modelach hodowli (2D i 3D) wynikają najprawdopodobniej z samej struktury przestrzennej oraz rozlokowania poszczególnych populacji komórek w zastosowanych modelach hodowli.

Podsumowując, można z całym przekonaniem stwierdzić, że Kandydatka jako osiągnięcie naukowe, przedstawiła spójny tematycznie cykl publikacji o zasięgu międzynarodowym, opisujący nowatorskie rezultaty w zakresie wrażliwości komórek raka jajnika na wybrane chemioterapeutyki, opartej na ekspresji wyselekcjonowanych genów kodujących kluczowe białka tego zjawiska w modelach *in vitro*. Uzyskane rezultaty mogą się przyczynić do zaproponowania nowych strategii terapeutycznych w tym „podstępny” nowotworze złośliwym, w którym postępy w leczeniu w dalszym ciągu nie przynoszą oczekiwanych efektów.

### **Pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze**

Pozostały dorobek naukowy habilitantki stanowi 29 prac pełnotekstowych, w tym 20 oryginalnych oraz 9 poglądowych, w których pięć razy kandydatka jest pierwszym autorem. Sumaryczny wskaźnik IF = 71,396 oraz 1300 pkt. MEiN. Ww. publikacje były ponad 500 razy cytowane, a Index H = 13 (wg Web of Science). Wskaźniki bibliometryczne świadczą o dużej aktywności naukowej Kandydatki w różnorodnej tematyce naukowej. Co więcej, znacząca liczba cytowań oraz wysoki wskaźnik „H” potwierdzają rozpoznawalność Habilitantki na międzynarodowej arenie naukowej. Tematyka badań, poza cyklem osiągnięcia

habilitacyjnego, jest zogniskowana na dwóch kluczowych zagadnieniach realizowanych zarówno przed jak i po uzyskaniu stopnia doktora:

1. Molekularne podłoże steroidooporności u dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym.
2. Krążące komórki nowotworowe, jako biomarkery minimalnej choroby resztkowej w raku prostaty.

Rezultaty uzyskane w ramach prowadzonych badań zostały opublikowane w licznych pracach oryginalnych, w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, co stanowi również potwierdzenie aktywności naukowej dr Moniki Świerczewskiej.

### **Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej oraz popularyzującej naukę**

Kandydatka od 2011 roku jest zaangażowana w działalność dydaktyczną prowadząc zajęcia ze studentami w ramach studiów doktoranckich, a później pracy zawodowej na stanowiskach asystenta oraz adiunkta w Katedrze i Zakładzie Histologii i Embriologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Kandydatka prowadziła/prowadzi następujące przedmioty: „Histologia z embriologią i elementami cytofizjologii” dla kierunku Lekarskiego oraz Lekarsko-dentystycznego, „Histologia” dla kierunków: Analityka medyczna i Kosmetologia, „Histologia z embriologią” dla kierunku Biotechnologia medyczna, „Cytofizjologia” dla kierunku Lekarskiego, „Histofizjologia jamy ustnej” dla kierunku Lekarsko-dentystycznego. Dodatkowo, wśród prowadzonych zajęć, znalazły się zajęcia fakultatywne: „Mikroskopia wirtualna w telemedycynie” dla kierunku Lekarskiego oraz „Wady rozwojowe człowieka” i „Techniki histologiczne w diagnostyce stomatologicznej” dla kierunku Lekarsko-dentystycznego. W ramach studiów anglojęzycznych: „Histology and Cell Biology” dla studentów kursu Advanced M.D. Program, „Histology and Embryology” dla studentów kursu 6-year Doctor of Medicine (M. D.) Program in English, „Histology, Cytology and Embryology” dla studentów kursu 5-year D.D.S, „Histophysiology of Oral Cavity” dla studentów kursu 5-year D.D.S, „Histology Embryology & Cell Biology” dla kursu Medicine, fakultetu „Evidence-based Medicine” w ramach Individual make-up and additional courses, Program in English. Kandydatka była również koordynatorem modułu dydaktycznego „Oddychanie i drogi oddechowe” oraz pełniła funkcję zastępcy koordynatora modułu dydaktycznego „Serce i układ krążenia” na Wydziale Lekarskim I i II. Brała udział w realizacji pierwszych w Polsce filmów edukacyjnych z zakresu budowy mikroskopowej narządów dla studentów kierunku lekarskiego i lekarsko-dentystycznego na kanale tematycznym YouTube pod nazwą „histologia poznan”.

Dr Monika Świerczewska była wielokrotnie wyróżniana Nagrodami Zespołowymi Naukowymi Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, które otrzymała za osiągnięcia naukowe w roku 2016, 2017, 2018, 2019.

### **Podsumowanie i wniosek końcowy**

Mając na uwadze przesłaną mi dokumentację, zawierającą wyczerpujące informacje dotyczące osiągnięcia naukowego, pozostałego dorobku naukowego, współpracy naukowej, działalności dydaktycznej, organizacyjnej oraz popularyzującej naukę, wysoko oceniam dotychczasową działalność Kandydatki. Cykl prac składający się na osiągnięcie habilitacyjne, stanowi znaczący wkład w rozwój nauki w obszarze onkologii eksperymentalnej, a w szczególności w rozwój badań dotyczących chemiooporności raka jajnika. Przeprowadzone eksperymenty oraz uzyskane rezultaty mogą przyczynić się do lepszego zrozumienia tego zjawiska, a co za tym idzie wdrożenia nowoczesnych terapii w tych chorobach. Opublikowane prace są licznie cytowane, co przemawia o ich rozpoznawalności w międzynarodowym środowisku naukowym. Należy również podkreślić aktywną współpracę naukową, jaką Kandydatka podjęła ze znaczącymi ośrodkami badawczym w ramach projektów ERA-NET TRANSCAN oraz RA-NET-TRANSCAN 2, co stanowi niezaprzeczalny fakt Jej fachowości oraz determinacji naukowej. Również w obszarze działalności dydaktycznej, organizacyjnej oraz popularyzującej naukę dostrzegam dużą aktywność dopełniającą pełną niezwykle pozytywną charakterystykę sylwetki dr Moniki Świerczewskiej pretendującej do stopnia doktora habilitowanego.

W związku z powyższym jednoznacznie stwierdzam, że dr Monika Świerczewska w mojej ocenie, spełnia wszystkie kryteria do nadania Jej osobie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne, zawarte w Ustawie - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, z dnia 20 lipca 2018 roku z późniejszymi zmianami i rekomenduję Kapitulę Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, poparcie wniosku o nadanie dr Monice Świerczewskiej stopnia doktora habilitowanego.

Prof. dr hab. Piotr Dzięgiel



Wrocław, dn. 6.03.2024

