

POLSKA AKADEMIA NAUK



Profesor Włodzimierz Krzyżosiak
Instytut Chemii Bioorganicznej PAN
w Poznaniu

INSTYTUT CHEMII BIOORGANICZNEJ

ul. Noskowskiego 12/14, 61-704 Poznań
tel.: centrala 61 852 85 03, sekretariat 61 852 89 19
fax: 61 852 05 32, e-mail: ibch@ibch.poznan.pl
REGON 000849327
NIP 777-00-02-062

Poznań, 30.05. 2014r

Recenzja rozprawy habilitacyjnej dr Macieja Giefinga
p.t. „Identyfikacja genów powiązanych z patogenezą klasycznego chłoniaka Hodgkina”

Dr nauk medycznych Maciej Giefing, adiunkt w Instytucie Genetyki Człowieka PAN, uzyskał w 2004r tytuł magistra biotechnologii na Wydziale Biologii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Stopień doktora nauk medycznych otrzymał w 2008r w Instytucie Genetyki Człowieka PAN za pracę p.t. „Molekularna charakterystyka uszkodzeń chromosomów w liniach komórkowych chłoniaka Hodgkina oraz płaskonabłonkowego raka krtani” wykonaną w IGCz PAN oraz w Instytucie Genetyki Człowieka Uniwersytetu Christiana-Alberta w Kilonii. Promotorami tej pracy byli profesorowie Krzysztof Szyfter i Reiner Siebert.

W swojej pracy doktorskiej dr Giefing wykrył w nowotworowych liniach komórkowych szereg nowych *loci* genomowych wykazujących homozygotyczne delecje i zawierających potencjalne geny supresorowe. Praca ta zawierała silnie wyeksponowany wątek metodyczny dotyczący analiz array-CGH, która okazała się bardzo skuteczna w wykrywaniu tego typu delecji.

W latach 2009-2012 dr Giefing odbył długoterminowy staż podoktorski w Instytucie Genetyki Człowieka w Kilonii, najpierw jako stypendysta FEBS, a następnie jako laureat jednego z programów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. W ramach tego stażu kontynuował i rozwijał swoje badania dotyczące genetyki chłoniaka Hodgkina. Badania prowadzone w tym okresie zaowocowały wieloma wartościowymi publikacjami, wśród nich są prace opublikowane w bardzo prestiżowych czasopismach takich jak *Nature Medicine*, *Journal of Experimental Medicine* i *Leukemia*.

Po powrocie ze stażu dr Giefing kontynuuje współpracę z instytutem w Kilonii i aktywnie uczestniczy w badaniach patogenezы płaskonabłonkowego raka krtani prowadzonych w macierzystym instytucie, w zakładzie kierowanym przez profesora Krzysztofa Szyftera. Również ten drugi, „krajowy” nurt badań Habilitanta jest bardzo produktywny, o czym świadczy znacząca liczba prac opublikowanych w ciągu ostatnich kilku lat.

1. Ocena dorobku naukowego Kandydata i rozprawy habilitacyjnej

Całkowity dorobek publikacyjny dr Giefinga w chwili składania ocenianego wniosku obejmował 34 prace naukowe, w tym 21 prac oryginalnych z IF oraz 10 prac przeglądowych (2 z IF). Sumaryczny IF tych prac był bliski 120, cytowane były łącznie ponad 350 razy, a jego indeks H wynosił 10. Są to bardzo dobre wyniki jak na 5-6 lat po doktoracie, do czego przyczynił się w znacznym stopniu 3-letni pobyt w znakomitym ośrodku niemieckim.

Na szczególne osiągnięcie naukowe Kandydata, stanowiące podstawę jego rozprawy habilitacyjnej, składa się 5 współautorskich prac opublikowanych w latach 2010-2013. Habilitant określił swój procentowy udział w każdej z tych publikacji. Wszyscy współautorzy wyrazili zgodę na użycie tych publikacji przez dr Giefinga w staraniach o habilitację i opisali w sposób zwięzły na czym polegał ich udział w tych pracach. Oświadczenia te nie budzą moich zastrzeżeń gdyż wynika z nich jasno, że udział Kandydata w ich powstawaniu był bardzo znaczący lub dominujący.

W chronologicznie pierwszej pracy z cyklu przedstawiającego szczególne osiągnięcie p.t. "Rare occurrence of biallelic *CYLD* gene mutations in classical Hodgkin lymphoma", opublikowanej w 2010r w *Genes, Chromosomes & Cancer* (IF=4.0) dr Maciej Giefing jest trzecim wśród 12 współautorów. Celem badań opisanych w tej pracy było znalezienie nieznanых dotąd przyczyn aktywacji czynnika transkrypcyjnego NFκB w tym typie nowotworu. Autorzy skupili się na badaniach inhibitorów NFκB i stwierdzili, że inaktywujące mutacje genu *CYLD* oraz dwóch innych inhibitorów mogą aktywować szlak NFκB.

W kolejnej współautorskiej pracy p.t. "Genetic lesions of the *TRAF3* and *MAP3K14* genes in classical Hodgkin lymphoma", opublikowanej w 2012r w *British Journal of Hematology* (IF=4.9), dr Giefing jest równorzędnym pierwszym autorem. Praca ta kontynuuje nurt badań zmierzających do identyfikacji nieznanых jeszcze mechanizmów aktywacji szlaku NFκB w badanym chłoniaku. Jej efektem jest stwierdzenie, że inaktywacja zarówno kolejnego inhibitora NFκB, czynnika TRAF3, jak i ważnego przekaznika sygnału MAP3K14, prowadzi także do aktywacji NFκB w klasycznym chłoniaku Hodgkina.

W trzeciej, sześćoautorskiej pracy, która ma formę listu do edytora p.t. "ETS1 encoding transcription factor involved in B-cell differentiation is recurrently deleted and downregulated in classical Hodgkin lymphoma", opublikowanej w 2012r w *Hematologica* (IF=6.5), dr Maciej Giefing jest autorem do korespondencji. Praca ta zawiera ponowną, wybiórczą analizę wcześniej uzyskanych i opublikowanych danych eksperymentalnych dotyczących metylacji tysięcy genów w liniach komórkowych chłoniaka, pod kątem roli czynników transkrypcyjnych. Jest to ważna praca identyfikująca czynnik transkrypcyjny ETS1 jako związany z chłoniakiem Hodgkina. Autorzy stwierdzili, że częsta delecja jego genu prowadzi do zmian właściwości limfocytów typu B.

W kolejnej pracy z cyklu przedstawiającego szczególne osiągnięcie naukowe p.t. "FISH and FICTON to detect chromosomal aberrations in lymphomas", opublikowanej w 2013r w *Methods in Molecular Biology*, dr Giefing jest pierwszym z dwóch współautorów. Praca ta opisuje aspekty metodyczne zastosowań techniki FISH połączonej z immunofenotypowaniem w badaniach genetycznych i diagnostyce medycznej. Praca ta może pełnić rolę przewodnika dla badaczy stosujących te techniki, napisanego przez wybitnych specjalistów.

W najnowszej z tych publikacji p.t. "Hodkin-Reed-Sternberg cells in classical Hodgkin lymphoma show alterations of genes encoding the NADPH oxidase complex and impaired reactive oxygen species synthesis capacity", opublikowanej w grudniu 2013r w *PLoS ONE* (IF=3.7), dr Giefing jest jednym z dwóch równorzędnych pierwszych autorów w gronie 10 współautorów. W pracy tej, z użyciem linii komórkowych i materiału tkankowego, badane były konsekwencje funkcjonalne obniżenia ekspresji genu *CYBB* na kompleks NADPH. Badania te wykazały częste zaburzenia genów kodujących składniki tego kompleksu w klasycznym chłoniaku Hodgkina, które prowadziły do jego funkcjonalnej inaktywacji.

Przedstawiony powyżej cykl prac, stanowiący osiągnięcie naukowe, dr Giefing opisał szczegółowo w Autoreferacie, z którego wynika że Habilitant jest już w pełni dojrzały do prowadzenia samodzielnej działalności naukowej. Dobór tych prac jest zgodny z zamysłem Autora, wyrażonym we wspólnym dla tych publikacji tytule, aby przedstawić wyniki które dotyczą identyfikacji genów mających istotne znaczenie dla patobiologii klasycznego chłoniaka Hodgkina. Ponieważ większość tych prac opublikowana została niedawno, nie doczekały się one jak dotąd znaczącej liczby cytowań, proporcjonalnej do ich wartości naukowej.

Spośród prac opublikowanych po doktoracie, które nie wchodzą w skład osiągnięcia będącego podstawą do habilitacji, wymienić należy: pracę dotyczącą nowego genu supresorowego *TNFAIP3* w chłoniaku Hodgkina opublikowaną w 2009r w *J Exp Med* cytowaną już 130 razy oraz publikację opisującą aktywację protoonkogenu *CSF1R* przez sekwencję LTR w tym samym typie nowotworu, opublikowaną w 2010r w *Nature Medicine* cytowaną ponad 60 razy.

Do innych osiągnięć naukowych dr Giefinga należą wystąpienia ustne na międzynarodowych konferencjach poświęconych genetyce nowotworów, pełnienie roli recenzenta prac wysyłanych do renomowanych czasopism naukowych, a także jego udział jako eksperta w panelu NCN oceniającym wnioski grantowe.

Za swoje osiągnięcia naukowe dr Giefing był wielokrotnie nagradzany między innymi prestiżowym stypendium naukowym Prezesa PAN, oraz nie mniej prestiżowym stypendium naukowym MNiSzW dla wybitnych młodych naukowców.

2. Ocena dorobku dydaktycznego i organizatorskiego Kandydata

Spośród osiągnięć dydaktycznych dr Macieja Giefinga należy wymienić pełnienie przez niego roli promotora pomocniczego dwóch prac doktorskich, jednej realizowanej w Kilonii i drugiej w Poznaniu, a także opieka nad doktorantami i magistrantami. Jego aktywność wykładowcy w licznych szkołach letnich i festiwalach nauki jest również godna podkreślenia.

W dorobku organizatorskim Kandydata na szczególne podkreślenie zasługuje fakt iż jest on kierownikiem czterech będących w trakcie realizacji i był kierownikiem dwóch zakończonych grantów własnych NCN i MNiSzW na łączną kwotę ponad 1.5 mln zł. Świadczy to o dużej zdolności dr Giefinga do pozyskiwania środków finansowych na badania, co będzie ważnym atutem w prowadzeniu samodzielnej działalności naukowej.

Dr Giefing jest aktywnym członkiem Polskiego Towarzystwa Biochemicznego i Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka.

3. Wniosek końcowy

W podsumowaniu recenzji stwierdzam, że dorobek naukowy, dydaktyczny i organizatorski Kandydata spełniają wszystkie wymagania stawiane osobom ubiegającym się o stopień naukowy doktora habilitowanego. Na tej podstawie stawiam formalny wniosek o dopuszczenie dr Macieja Giefinga do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.



Włodzimierz Krzyżosiak