



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Szczecin, dnia 25 lipca 2023 r.

dr hab. n. med. Marcin Lener

Pomorski Uniwersytet Medyczny

w Szczecinie

Katedra Onkologii

Zakład Genetyki i Patomorfologii

**Ocena osiągnięcia naukowego oraz aktywności naukowej
dr n.med. Katarzyny Kiwerskiej
w postępowaniu w sprawie nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne.**

1. Wykształcenie, uzyskanie stopnia naukowego doktora i przebieg pracy zawodowej.

Pani doktor nauk medycznych **Katarzyna Kiwerska** ukończyła w 2000 roku studia na Akademii Rolniczej w Poznaniu, uzyskując tytuł magistra biotechnologii, a w roku 2010 uzyskała stopień doktora n. med. w zakresie biologii medycznej na podstawie rozprawy „Analiza utraty heterozygotyczności w regionach występowania przeciwnowotworowych genów supresorowych w raku krtani”, nadany uchwałą Rady Naukowej Instytutu Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk. Promotorem w przewodzie doktorskim był Prof. dr hab. Krzysztof Szyfter. Po ukończeniu studiów dr Katarzyna Kiwerska rozpoczęła pracę w Polskiej Akademii Nauk: w latach 2000-2003 w Zakładzie Genetyki Człowieka a następnie od roku 2003 w Instytucie Genetyki Człowieka, gdzie pracuje do dzisiaj. Ponadto Pani dr Katarzyna Kiwerska pracuje na stanowisku kierownika Pracowni Biologii Molekularnej w Zakładzie Patologii Nowotworów Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu. W 2002 roku, Pani doktor Kiwerska odbyła 3-miesięczny staż naukowy w Laboratorium Biologii Molekularnej Nowotworów, Szpitala Uniwersyteckiego w Mainz, kierowanym przez dr Jürgena Briegera a wyniki uzyskane z przeprowadzonych badań zostały opublikowane i weszły w skład pracy doktorskiej.

2. Ocena osiągnięcia naukowego.

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe stanowi cykl publikacji, składający się z czterech artykułów oryginalnych oraz jednej pracy przeglądowej, zatytułowany: **„Zmiany genetyczne, epigenetyczne i czynniki powiązane z rozwojem nowotworów głowy i szyi”**. Sumaryczny IF czasopism, w których prace zostały opublikowane wynosi 18,768, a punktacja MEiN 480. W skład cyklu prac weszły następujące publikacje:

1. **Kiwerska K**, Szaumkessel M, Paczkowska J, Bodnar M, Byzia E, Kowal E, Kostrzewska-Poczekaj M, Janiszewska J, Bednarek K, Jarmuż-Szymczak M, Kalinowicz E, Wierzbicka M, Grenman R, Szyfter K, Marszałek A, Giefing M. *Combined deletion and DNA methylation result in silencing of FAM107A gene in laryngeal tumors*. Sci Rep. 2017 Jul 14;7(1):5386. DOI: 10.1038/s41598-017-05857-1. IF2017 – 4.122, MNiSz2017 – 40
2. **Kiwerska K**, Jozefiak A, Markowska J, Kedzia W, Jackowska J, Wierzbicka M. *Oral-genital human papillomavirus infection in Polish couples: frequent detection of HPV 42*. BMC Infect Dis. 2019 Feb 6;19(1):122. DOI: 10.1186/s12879-018-3645-0. IF2019 – 2.688, MNiSzW2019 - 100
3. Brauze D, **Kiwerska K**, Bednarek K, Grenman R, Janiszewska J, Giefing M, Jarmuż-Szymczak M. *Expression of Serpin Peptidase Inhibitor B2 (SERPINB2) is regulated by Aryl hydrocarbon receptor (AhR)*. Chem Biol Interact. 2019 Aug 25;309:108700. DOI: 10.1016/j.cbi.2019.06.013. IF2019 – 3.723, MNiSzW2019 - 100
4. **Kiwerska K**, Kowal-Wisniewska E, Ustaszewski A, Bartkowiak E, Jarmuż-Szymczak M, Wierzbicka M, Giefing M. *Global DNA methylation profiling reveals differentially methylated CpGs between salivary gland pleomorphic adenomas with distinct clinical course*. Int J Mol Sci. 2022 May 25;23(11):5962. DOI: 10.3390/ijms23115962. IF2022 – 6.208, MEiN2022 – 140
5. **Kiwerska K**, Szyfter K. *DNA repair in cancer initiation, progression, and therapy-a double-edged sword*. J Appl Genet. 2019 Nov;60(3-4):329-334. DOI: 10.1007/s13353-019-00516-9. IF2019 - 2.027, MNiSzW2019 – 100

Pani dr Kiwerska jest pierwszą i korespondencyjną Autorką w czterech artykułach naukowych wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego. W jednej publikacji jest drugim autorem. Wszystkie prace powstały po uzyskaniu przez Habilitantkę stopnia doktora. Również wszyscy współautorzy artykułów złożyli oświadczenia potwierdzające wiodący udział Habilitantki w realizacji badań, przygotowaniu manuskryptów i wyrazili zgodę na wykorzystanie opublikowanych prac jako osiągnięcia naukowego w postępowaniu habilitacyjnym.

Habilitantka przedstawiła zwięzłą charakterystykę i dane epidemiologiczne dotyczące nowotworów zlokalizowanych w obrębie głowy i szyi. Badania nad określeniem podłoża genetycznego oraz etiologii chorób nowotworowych zlokalizowanych w obrębie głowy i szyi od lat stanowią aktualne zagadnienie badawcze. Prowadzone badania wykorzystujące, m.in. nowoczesne techniki badawcze z zakresu genetyki, epigenetyki identyfikują kolejne czynniki/ „markery” związane z nowotworami głowy i szyi. Przedstawione i omówione przez Habilitantkę wyniki przeprowadzonych i opublikowanych badań potwierdzają udział

Pani dr Kiwerskiej w ww. pracach badawczych. W pierwszej z cyklu prac (Sci Rep., 2017, IF-4,122), opartej o badanie linii komórkowych oraz guzów pierwotnych raka płaskonabłonkowego krtani z wykorzystaniem analizy danych z mikromacierzy oraz badania metylacji, Habilitantka wykazała nawracającą inaktywację genu *FAM107A* w płaskonabłonkowych rakach krtani poprzez połączony mechanizm delekcji genu i metylacji DNA. Tym samym po raz pierwszy wskazała, na udział genu *FAM107A* jako supresora w przebiegu raka krtani. W dyskusji artykułu Habilitantka stwierdza, że inaktywacja genu *FAM107A* występuje w wielu nowotworach i postuluje, że jego inaktywacja nie jest specyficzna dla danego nowotworu (jak rak krtani), ale jest zjawiskiem powszechnym. Ta uwaga świadczy o dojrzałości naukowej Habilitantki umiejętności krytycznej i wyważonej interpretacji uzyskanych wyników. Korzystając z prawa i z obowiązku recenzenta pozwalam sobie na dygresję, że to stwierdzenie mogło znaleźć się również w stosownej części Autoreferatu.

Druga publikacja z cyklu (BMC Infect Dis., 2019, IF-2,688), dotyczyła powiązania występowania nowotworów głowy i szyi z infekcją ludzkim wirusem brodawczaka HPV. W oparciu o badania przeprowadzone wśród polskich 197 par, u których kobieta miała zdiagnozowany stan patologiczny szyjki macicy w postaci raka lub dysplazji powiązany z infekcją HPV, Pani dr Kiwerska wykazała powszechność infekcji różnymi typami wirusa HPV. Najbardziej istotny wniosek z przeprowadzonych badań dotyczył występowania z wysoką częstością typu HPV42 (uznawanego za typ „niskiego ryzyka”) u kobiet z rakiem szyjki macicy i ich partnerów, przy jednoczesnym braku występowania innych genotypów HPV. Wg danych literaturowych, HPV42 jest zwykle klasyfikowany jako typ „niskiego ryzyka” ale jest wymieniany jako główna przyczyna gruczolakoraka brodawkowego palców, rzadkiego nowotworu złośliwego palców rąk i nóg. Wyniki badań Pani dr Kiwerskiej sugerują, że HPV42 może poprzez transmisję drogą płciową wpływać na ryzyko rozwoju nowotworów ustnej części gardła. W mojej subiektywnej opinii wyniki tej pracy sugerujące zasadność reklasyfikacji stopnia onkogenności HPV42 mają największe znaczenie spośród cyklu prac Habilitantki i potencjalnie mogłyby, po walidacji w obrębie większej grupy chorych, zostać wdrożone w onkologii.

W kolejnej publikacji (Chem Biol Interact., 2019, IF-3.723), dotyczącej roli receptora węglowodorów aromatycznych AhR w procesie rozwoju nowotworów głowy i szyi, Habilitantka wykazała, że AhR bierze udział w regulacji ekspresji genu *SERPINB2* - będącego inhibitorem aktywatora plazminogenu urokinazy, a jego indukcja wydaje się polegać na syntezie jeszcze nieznanego białka.

Czwarta, oryginalna publikacja z cyklu (Int J Mol Sci. 2022, IF-6,208) dotyczyła próby identyfikacji epigenetycznych biomarkerów, które mogłyby zostać wykorzystane do odróżnienia szybko rosnących gruczolaków wielopostaciowych ślinianek od wolno rosnących. Na podstawie globalnej analizy metylacji DNA, Pani dr Kiwerska wykazała, że pięć wybranych dinukleotydów

CpG (cg06748470, cg00600454, cg19930657, 77 371 501–77 371 502, 77 469 589–77 469 590,) jest najbardziej obiecującymi biomarkerami różnicującymi obie grupy, co zostało dodatkowo potwierdzone przez pirosekwencjonowanie przeprowadzone w obrębie powiększonych grup próbek. Wyniki tego badania Habilitantka uzyskała w oparciu o realizację grantu (NCN, Miniatura-2, nr 2018/02/X/NZ5/00365), w którym pełniła funkcję kierownika. Na uznanie zasługuje bardzo dobre metodyczne podejście Habilitantki do realizacji tych badań a ich wyniki mają potencjał wdrożeniowy.

W ostatniej z cyklu prac (J Appl Genet., 2019, IF-2.027), będącej pracą przeglądową, Pani dr Kiwerska opisała podwójną rolę naprawy DNA zarówno w inicjacji, progresji choroby nowotworowej, jak i jej leczeniu. Wskazała, że dobór postępowania terapeutycznego powinien zostać powiązany z efektywnością działania systemów naprawy DNA. Publikacja ta dotyczy szeroko rozumianej lokalizacji raków, w tym również głowy i szyi i z przyczyn obiektywnych, które w autoreferacie podaje Habilitantka mogła znaleźć się w cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe.

Wyniki omówionych powyżej badań, Habilitantka posumowała w pięciu, prawidłowo sformułowanych wnioskach.

Pani doktor Kiwerska od początku swojej pracy naukowej konsekwentnie i logicznie realizuje badania związane z podłożem genetycznym, epigenetycznym oraz etiologią chorób nowotworowych zlokalizowanych w obrębie głowy i szyi. Dobór grup badawczych, metodologia pracy badawczej, ostrożność w interpretacji wyników i formułowaniu wniosków wskazujących na konieczność dalszej weryfikacji uzyskanych wyników badań są dowodem Jej dojrzałości naukowej.

W oparciu o analizę publikacji, stanowiących osiągnięcie naukowe, stwierdzam, że przedstawiony przez Panią doktor Katarzynę Kiwerską cykl publikacji stanowi oryginalny wkład Habilitantki w rozwój nauki, a opublikowanie go w czasopiśmie z „Impact Factor” potwierdza rangę osiągnięcia i znaczenie dla postępu wiedzy na temat podłoża genetycznego, epigenetycznego i czynników związanych z rozwojem nowotworów zlokalizowanych w obrębie głowy i szyi. Podsumowując, osiągnięcie naukowe dr Katarzyny Kiwerskiej w pełni spełnia kryterium wymagane dla uzyskania stopnia doktora habilitowanego.

3. Aktywność naukowa realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej w szczególności zagranicznej.

Pani dr Katarzyna Kiwerska w trakcie pracy naukowej współpracowała i współpracuje z licznymi ośrodkami naukowymi zlokalizowanymi zarówno w kraju, jak i zagranicą, a Jej udział w pracach naukowo-badawczych realizowanych we współpracy z ośrodkami naukowymi

znajduje potwierdzenie w publikacjach naukowych wchodzących w skład cyklu prac stanowiącego osiągnięcie naukowe i/lub pozostałego dorobku naukowego:

A) Jednostki krajowe:

- Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego, Poznań, *prof. dr hab. n. med. Małgorzata Wierzbicka, wcześniej prof. dr hab. n. med. Witold Szyfter,*
- Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego, Poznań, *dr hab. n. farm. Jarosław Paluszczak,*
- Zakład Patomorfologii Klinicznej, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Bydgoszcz, *prof. dr hab. Andrzej Marszałek/dr hab. Magdalena Bodnar,*
- Katedra i Zakład Patologii i Profilaktyki Nowotworów Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego, Poznań, *prof. dr hab. n. med. Andrzej Marszałek,*
- Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego, Poznań, *prof. dr hab. Lidia Gil,*

B) Jednostki zagraniczne:

- Laboratorium Biologii Molekularnej Nowotworów, Szpital Uniwersytecki w Mainz, Niemcy, *prof. Dr. Jürgen Brieger,*
- Instytut Genetyki Człowieka w Kilonii, Niemcy, *prof. Reiner Siebert,*
- Klinika Otorinolaryngologii-Chirurgii Głowy i Szyi, Uniwersytet i Szpital w Turku, Finlandia, *prof. Reidar Grenman.*

Należy podkreślić, że w ramach współpracy z zagraniczną instytucją naukową Habilitantka, odbyła 3-miesięczny staż naukowy w Laboratorium Biologii Molekularnej Nowotworów, Szpitala Uniwersyteckiego w Mainz w Niemczech, a wyniki uzyskane w trakcie stażu zagranicznego zostały opublikowane (*Medical Science Monitor, 2004*) oraz weszły w skład Jej pracy doktorskiej.

Poza tematyką prac badawczych związaną z podłożem genetycznym, epigenetycznym i etiologią nowotworów w obrębie głowy i szyi, Habilitantka jest zaangażowana w prace badawcze dotyczące szeroko rozumianej onkologii. Przykładem tej aktywności jest udział w pracach badawczych dotyczących nowotworów hematologicznych. Aktywność naukową Habilitantki wyraża również udział w licznych konferencjach naukowych krajowych i zagranicznych.

Podsumowując, stwierdzam, że Pani dr Katarzyna Kiwerska wykazuje aktywność naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni/instytucji naukowej zarówno krajowej, jak i zagranicznej a obiektywnym dowodem tej działalności są publikacje naukowe o zasięgu międzynarodowym, w których Habilitantka jest pierwszą Autorką lub Współautorką.

4. Charakterystyka i ocena pozostałego dorobku naukowego.

Dorobek naukowy Habilitantki, poza 5 artykułami ze współczynnikiem wpływu (IF-18,768), które stanowią osiągnięcie naukowe, stanowi 28 pełnotekstowych artykułów z przyznanym współczynnikiem wpływu (IF-86,961) – w 3 spośród tych prac dr Kiwerska jest pierwszą Autorką.

Ponadto, Habilitantka jest Autorką lub Współautorką w 4 artykułach oryginalnych i 9 pracach poglądowych bez współczynnika wpływu, 1 pracy popularno-naukowej oraz 1 rozdziale w podręczniku o zasięgu krajowym: „Przykłady analiz DNA” pod red. Prof. R. Słomskiego.

W oparciu o przedstawione w dokumentacji dane bibliometryczne, sumaryczny IF wszystkich prac Habilitantki wynosi 105,729, a punktacja MEiN – 1862. Publikacje autorstwa/ współautorstwa Pani dr Kiwerskiej były cytowane 464 razy (wg Web of Science), 523 (wg. Scopus) a Index Hirscha wyniósł 14 (wg. Web of Science), 13 (wg Scopus).

Pani doktor Katarzyna Kiwerska aktywnie uczestniczyła w realizacji 13 projektów naukowych finansowanych w drodze konkursów krajowych, w tym, w 2 pełniła funkcję kierownika projektu.

W podsumowaniu, stwierdzam, że dorobek naukowy Pani dr Katarzyny Kiwerskiej w zakresie nie wchodzącym w skład osiągnięcia naukowego wskazuje, że Habilitantka jest ważnym i wartościowym współpracownikiem zespołów badawczych, z którymi współpracuje a osiągnięcia naukowo – badawcze Habilitantki są wystarczające do awansu naukowego.

5. Ocena osiągnięć dydaktycznych, organizacyjnych, popularyzujących naukę oraz informacja o otrzymanych nagrodach i wyróżnieniach.

Pani dr Katarzyna Kiwerska sprawowała opiekę nad realizacją pięciu prac magisterskich i dwóch prac inżynierskich. Była również promotorem dwóch prac magisterskich oraz jednej pracy inżynierskiej. Wykonała recenzje 10 prac magisterskich realizowanych na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Ponadto sprawowała opiekę nad pracami Studenckiego Koła Naukowego Kliniki Laryngologii w Poznaniu, a także w programie stażowym dla studentów kierunku biotechnologia Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu oraz dla studentów Wydziału Rolnictwa i Bioinżynierii Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu

W ramach popularyzacji nauki, Habilitantka przeprowadziła wykłady dla członków Koła Naukowego Studentów Biotechnologii „OPERON” Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu oraz dla doktorantów Międzynarodowych Studiów Doktoranckich w Instytucie Genetyki Człowieka PAN.

Pełniła z powodzeniem funkcję kierownika dwóch projektów naukowych finansowanych w drodze konkursów krajowych i zrealizowanych w Instytucie Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu.

Wykonała recenzje 6 artykułów naukowych dla czasopism z listy filadelfijskiej oraz pełniła funkcję edytora w czasopiśmie *Scientific Reports*.

Aktywny udział i zaangażowanie Habilitantki w prace naukowo-badawcze wyraża przyznanie 7 nagród, m.in., Nagrody Zespołowej Wydziału Nauk Medycznych PAN za cykl 5 prac dotyczących utraty genów supresji nowotworowej w płaskonabłonkowym raku krtani.

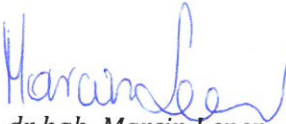
Należy wyraźnie podkreślić działalność dydaktyczną Habilitantki wyrażoną poprzez opiekę i pełnienie funkcji promotora prac dyplomowych, pomimo zatrudnienia Pani dr Kiwerskiej w Instytucie Badawczym a nie w jednostce edukacyjnej.

Podsumowując ten obszar działalności Pani dr Katarzyny Kiwerskiej stwierdzam, że osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne są wystarczające do awansu naukowego.

6. Podsumowanie oceny.

Na podstawie oceny przesłanej dokumentacji dotyczącej osiągnięcia naukowego, aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej uczelni/instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej, a także przebiegu pracy zawodowej, wykazu pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych, organizacyjnych, dydaktycznych, popularyzatorskich stanowiących podstawę postępowania o nadanie Pani dr Katarzynie Kiwerskiej stopnia naukowego doktora habilitowanego stwierdzam, że zgodnie z art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2021r. poz. 478 z późn.zm.), Kandydatka spełnia warunki stawiane kandydatom na stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Dlatego też wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk o nadanie Pani dr Katarzynie Kiwerskiej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.


dr hab. Marcin Lener