



INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ

im. Ludwika Hirsztfelda

Polskiej Akademii Nauk

ul. Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław

tel. (4871) 337 1172, (4871) 370 9930, fax: (4871) 337 2171

<https://hirsztfeld.pl>

Wrocław, 10.08.2023

**Ocena dorobku naukowego oraz osiągnięcia naukowego -
cyklu publikacji „Zmiany genetyczne, epigenetyczne i czynniki powiązane
z rozwojem nowotworów głowy i szyi”
w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie
 nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne,
wszczętym na wniosek z dnia 17 stycznia 2023
dr n. med. Katarzyny Kiwerskiej**

Niniejszą opinię przygotowano w odpowiedzi na pismo przesłane przez Dyrektora Instytutu Genetyki Człowieka PAN, w związku z decyzją Rady Doskonałości Naukowej nr DRKN.Z3.400.14.2023 z dnia 5 maja 2023 r. na podstawie art. 221, ust. 5 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, o powołaniu na recenzenta komisji w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego dr Katarzyny Kiwerskiej. Ocena została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- (i) danych wnioskodawcy;
- (ii) kopii dyplomu nadania stopnia doktora nauk medycznych;
- (iii) autoreferatu przedstawiającego opis osiągnięcia naukowego wraz z wykazem opublikowanych prac stanowiących osiągnięcie naukowe i ich analizą bibliometryczną; zawierającego również opis pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych oraz informację o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych i popularyzujących naukę;
- (iv) wykazu osiągnięć naukowych;
- (v) analizy bibliometrycznej dorobku naukowego;
- (vi) oświadczeń habilitanta i współautorów o ich wkładzie w powstanie publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe;
- (vii) kopii prac stanowiących osiągnięcie naukowe.

Dokumenty dostarczono w formie papierowej i elektronicznej (na nośniku danych „pendrive”).

1. Informacje ogólne dotyczące Kandydatki

Dr n. med. Katarzyna Kiwerska jest absolwentką Akademii Rolniczej w Poznaniu. Pracę magisterską zatytułowaną „Analiza spontanicznych mikrojąder u osób ze stwierdzonymi aberracjami chromosomowymi metodami klasycznej i molekularnej cytogenetyki” wykonała pod opieką dr Marioli Zawada w Zakładzie Genetyki Człowieka PAN i w 2000 r. uzyskała tytuł magistra inżyniera biotechnologii.

Od 2000 r. jest pracownikiem Zakładu, a następnie Instytutu Genetyki Człowieka PAN (IGCz PAN) będąc zatrudniona na stanowisku biologa a od 2010 adiunkta. W 2010 r. Habilitantka uzyskała tytuł doktora nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna na podstawie rozprawy doktorskiej zatytułowanej „Analiza utraty heterozygotyczności w regionach występowania przeciwnowotworowych genów supresorowych w raku krtani” wykonanej w IGCz PAN, której promotorem był prof. dr hab. Krzysztof Szyfter. Dr Kiwerska od 2016 r. piastuje funkcję kierownika Pracowni Patologii Nowotworów Wielkopolskiego Centrum Onkologii. Równocześnie jako asystent nadal pracuje w IGCz PAN.

2. Ocena osiągnięcia naukowego

Na osiągnięcie naukowe składają się wyniki 4 oryginalnych publikacji oraz praca poglądowa objęte wspólnym tytułem: „Zmiany genetyczne, epigenetyczne i czynniki powiązane z rozwojem nowotworów głowy i szyi”:

- P1. Kiwerska K*, Szaumkessel M, Paczkowska J, Bodnar M, Byzia E, Kowal E, Kostrzevska-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
- P2. 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
- P3. Brauze D, Kiwerska K, Bednarek K, Grenman R, Janiszewska J, Giefing M, Jarmuz-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
- P4. 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
- P5. Kiwerska K*, Kowal-Wisniewska E, Ustaszewski A, Bartkowiak E, Jarmuz-Szymczak M, Wierzbicka, 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

* Autor korespondujący

Wszystkie artykuły (oznaczone jako P1-P5) zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach w latach 2017-2022. W czterech pracach wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego dr Kiwerska jest pierwszym i korespondencyjnym autorem. W jednej pracy oryginalnej jest drugim autorem.

Głównym celem badań Habilitantki była identyfikacja genetycznych i epigenetycznych zmian oraz czynników, które mają wpływ na rozwój nowotworu w obrębie głowy i szyi, których etiologia może być związana z ekspozycją na (kancerogeny) chemiczne czynniki mutagenne czy też mieć inne podłoże i zostać spowodowana infekcją ludzkim wirusem brodawczaka HPV. Prace badawcze realizowała z wykorzystaniem szerokiego wachlarza laboratoryjnych metod, poczynawszy od hodowli komórkowych, poprzez analizę zmienności sekwencji DNA, ekspresji genów, prowadząc badania z wykorzystaniem nowatorskich technologii do analiz całogenomowych. Co istotne, prace badawcze prowadzone były zarówno na modelowych liniach komórkowych, jak i weryfikowane w pierwotnym materiale klinicznym (próbkach nowotworowych), co, jak zauważa sama Habilitantka, istotnie podnosi ich znaczenie w kontekście ewentualnego przełożenia na zastosowania kliniczne.

Do cyklu publikacji włączono oryginalne prace eksperymentalne (P1, P2, P3 i P5) opisujące:

- ✓ wyniki poszukiwania genów związanych z rozwojem płaskonabłonkowych raków krtani i ustalenia znaczenia genu *FAM107A*, który (jak wykazano) jest deregulowany w rakach krtani a jego inaktywacja następuje w wyniku różnych mechanizmów, głównie delekcji i metylacji DNA (P1);
- ✓ analizy rozkładu genotypów wirusa HPV u polskich par w kontekście ryzyka rozwoju nowotworów ustnej części gardła, wskazujące na:
 - (i) wysoką częstość występowania uznawanego za typ niskiego ryzyka HPV42 i sugerujące reklasyfikację stopnia onkogenności HPV42 oraz
 - (ii) konieczność regularnych kontroli laryngologicznych przez osoby, u których zidentyfikowano infekcję HPV w wymazie z gardła, z uwagi na potencjalne ryzyko rozwinienia nowotworu w tej lokalizacji anatomicznej (P2);
- ✓ rolę węglowodorów aromatycznych AhR i ustalenia wpływu receptora Ah na ekspresję genu *SERPINB2* w nowotworach krtani (P3);
- ✓ wyniki całogenomowej analizy ekspresji oraz metylacji wolno i szybko rosnących gruczolaków wielopostaciowych, które pozwoliły na identyfikację markerów metylacyjnych różnicujących gruczolaki wielopostaciowe ślinianek o odmiennym przebiegu klinicznym (P5).

Piąta publikacja przedłożonego do oceny cyklu, to praca poglądowa (P4), poświęcona procesom naprawy DNA i ich znaczeniu w inicjacji i progresji nowotworu, również w odniesieniu do powodzenia

terapii. Jest to najlepiej cytowana pierwszoautorska praca Habilitantki (53 cytowania; obecnie 61 cytowań).

Załączone do dokumentacji oświadczenia Habilitantki i pozostałych współautorów ww. cyklu publikacji potwierdzają istotny i wiodący wkład dr Katarzyny Kiwerskiej w przygotowanie wszystkich prac. Wśród załączonych dokumentów nie znalazłam oświadczeń dwóch współautorów: p. Ewy Byzi oraz Witolda Kędzi dotyczących, odpowiednio, publikacji P1 i P2. Zgodnie z notą umieszczoną w pracy opublikowanej w czasopiśmie *Scientific Reports* p. Ewa Byzia „performed the experiments and interpreted results” (P1). Natomiast Witold Kędzia wg deklaracji zamieszczonej w czasopiśmie *BMC Infectious Diseases* (P2) „collected samples and performed patients examinations”. Pomimo braku dwóch wspomnianych oświadczeń, przytoczone informacje potwierdzają wiodący udział Habilitantki. Sumaryczny współczynnik wpływu (Impact Factor, IF) osiągnięcia naukowego wynosi 18,768 oraz 480 punktów ministerialnych (Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, MNiSW/Ministerstwa Edukacji i Nauki, MEiN). Wartości te uważam za odpowiednio wysokie.

Podjętą tematykę badawczą uważam za interesującą i cenną, zarówno pod względem poznawczym jak i praktycznym, z uwagi na nowatorskie obserwacje oraz potencjalne zastosowanie wyników badań w klinice człowieka.

Podsumowując stwierdzam, iż przedłożone do recenzji osiągnięcie naukowe dr Katarzyny Kiwerskiej zatytułowane „Zmiany genetyczne, epigenetyczne i czynniki powiązane z rozwojem nowotworów głowy i szyi” prezentuje wysoki poziom naukowy i spełnia warunki stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego. Przedstawiony cykl pięciu powiązanych tematycznie artykułów naukowych, będący podstawą tego osiągnięcia, stanowi znaczący wkład w rozwój dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne, a tym samym spełnia kryteria zawarte w art. 2019, ust. 1 pkt 2 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 (z późn. zm.).

3. Ocena dorobku naukowego

Na dorobek publikacyjny ogłoszony przed złożeniem rozprawy habilitacyjnej składa się 15 artykułów opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora i kolejnych 27, które ukazały się po doktoracie.

Sumaryczny IF (wg IF czasopisma w roku ukazania się publikacji) prac Habilitantki wynosi 105,729 oraz 1862 punktów ministerialnych. Wszystkie prace Habilitantki, stanowiące zarówno jednotematyczny cykl publikacji, jak i pozostały dorobek, szczególnie po uzyskaniu stopnia doktora, w większości zostały opublikowane w bardzo dobrych czasopismach naukowych. Ich zasięg międzynarodowy, oceniany w oparciu o współczynnik cytowalności Hirsch’a wg Web of Science, wynosi 14 (13 wg Scopus). Do dnia 13 stycznia br., według bazy Web of Science (lata 2004-2022), prace te były cytowane 504 razy (456 z wyłączeniem autocytowań; odpowiednio 524 i 470 wg Scopus) i ten poziom wydaje się znaczący.

Po pominięciu 5 prac wchodzących w skład jednotematycznego cyklu publikacji, stanowiących osiągnięcie naukowe w dorobku Autorki, pozostaje współautorstwo 36 artykułów. Wśród nich na uwagę zasługują prace oryginalne, opublikowane w takich czasopismach jak: *Am J Cancer Res* (IF=5,942), *Br J Hematol* (IF=5,518), *Carcinogenesis* (IF=4,603), *Tumour Biol* (IF=3,605) czy *J Clin Pathol* (IF=3,411). Wkład Habilitantki w ich przygotowanie jest znaczący. Ponadto dr Kiwerska jest współautorką rozdziału w monografii pt. "Nauka dla Społeczeństwa. Osiągnięcia Instytutu Genetyki Człowieka PAN" pod red. Ryszarda Słomskiego (2021).

Publikacje naukowe nieujęte w cyklu wpisują się w ścieżkę rozwoju Habilitantki i dotyczą również w głównej mierze podłoża genetycznego oraz etiologii chorób nowotworowych zlokalizowanych w obrębie głowy i szyi. Dr Kiwerska od początku swojej kariery naukowej skupia się nad tą tematyką badawczą, a Jej dorobek w tym zakresie jest konsekwentnie rozwijany i znaczący. W obszarze zainteresowań Habilitantki znalazły się także nowotwory hematologiczne, takie jak chłoniak Hodgkina czy zespoły mielodysplastyczne.

Dorobek publikacyjny Habilitantki jest wynikiem Jej współpracy z szeregiem instytucji naukowo-badawczych i klinicznych. W 2002 r. dr Kiwerska odbyła 3-miesięczny staż naukowy w kierowanym przez Prof. Dr. Jürgena Briegera Laboratorium Biologii Molekularnej Nowotworów, Szpitala Uniwersyteckiego w Mainz, Niemcy. Otrzymane w trakcie pobytu wyniki zostały opublikowane oraz weszły w skład pracy doktorskiej. Ponadto dr Kiwerska współpracowała lub współpracuje z Zakładem Patomorfologii Klinicznej, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu oraz kilkoma jednostkami Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Należą do nich: Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej, Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Katedra i Zakład Patologii i Profilaktyki Nowotworów jak również Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku. Wynikiem współpracy z Kliniką Hematologii są nie tylko publikacje, ale także nagrody i wyróżnienia przyznawane podczas kongresów i sympozjów naukowych. Habilitantka jest laureatką przyznanej w 2019 r. prestiżowej nagrody zespołowej Wydziału Nauk Medycznych PAN za cykl 5 prac dotyczących utraty genów supresji nowotworowej w płaskonabłonkowym raku krtani oraz współautorką 6 wyróżnionych prezentacji konferencyjnych.

O uznaniu środowiska naukowego dla osiągnięć Habilitantki świadczy również zaproszenie Jej do udziału w pracach zespołu edytorów czasopisma *Scientific Reports* oraz przygotowania recenzji 6 prac kierowanych do publikacji w międzynarodowych czasopismach.

Dr Kiwerska brała udział w realizacji 13 projektów grantowych finansowych przez Komitet Badań Naukowych (KBN), Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW), Narodowe Centrum Nauki (NCN) lub Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (NCBiR) - w dwóch z nich w charakterze kierownika (Miniatura-2 NCN; Grantu młodego badacza KBN/MNiSW), w pozostałych jako wykonawca. Obecnie planuje złożyć kolejny wniosek grantowy oparty o wykorzystanie techniki transkryptomiki

przestrzennej do zwizualizowania zmian w ekspresji genów w zależności od klinicznego przebiegu gruczolaków wielopostaciowych ślinianek.

Przeprowadzona ocena aktywności naukowej dr Katarzyny Kiwerskiej pozwala mi stwierdzić, iż Habilitantka jest ukształtowanym pracownikiem naukowym, uznanym specjalistą w dziedzinie genetyki nowotworów. Podsumowując uważam, iż oceniana aktywność i dorobek naukowy Habilitantki spełniają wymagania określone w art. 219 ust. 1 pkt 3 ustawy, o istotnej aktywności naukowej prowadzonej w więcej niż jednej instytucji naukowej i (podobnie jak omówione wcześniej osiągnięcie naukowe w postaci cyklu 5 publikacji) stanowią znaczący wkład w rozwój dyscypliny nauki medyczne.

4. Ocena w zakresie dorobku dydaktycznego, popularyzatorskiego i organizacyjnego

Aktywność dydaktyczna Habilitantki obejmuje promotorstwo dwóch prac magisterskich (jednej obronionej w 2013 r. i jednej, której obronę zaplanowano na czerwiec br.) oraz jednej pracy inżynierskiej (2018). Dr Kiwerska nie pełniła funkcji promotora pomocniczego. Ponadto Habilitantka sprawowała opiekę nad wykonaniem 5 prac magisterskich i 2 prac inżynierskich oraz była recenzentem 10 prac magisterskich. Sprawowała również opiekę nad 4 stażystami oraz nad pracami cytogenetycznymi Studenckiego Koła Naukowego Kliniki Laryngologii w Poznaniu. Biorąc pod uwagę fakt, iż Habilitantka nie jest pracownikiem uczelni, dorobek ten uważam za wystarczający.

Dr Kiwerska jest członkiem Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka. Jest współautorką 89 plakatowych i ustnych doniesień na krajowych i zagranicznych konferencjach naukowych (58 przed i 31 po uzyskaniu stopnia doktora). W latach 2003-2006 prowadziła wykłady w ramach seminariów dla studentów IV roku Biotechnologii Akademii Rolniczej w Poznaniu. W 2017 r. wygłosiła również wykład na zaproszenie Koła Naukowego Studentów Biotechnologii „OPERON” UP w Poznaniu i dwa kolejne w 2021 r. dla doktorantów Międzynarodowych Studiów Doktoranckich w IGCz PAN.

W zakresie działalności organizacyjnej, na pokreślenie zasługuje duże zaangażowanie i aktywność Habilitantki w nawiązywaniu współpracy naukowej z ośrodkami naukowo-badawczymi i klinicznymi w Polsce i za granicą. Ponadto dr Kiwerska pełniła funkcję kierownika dwóch projektów badawczych realizowanych w IGCz PAN: Miniatura-2 Narodowego Centrum Nauki (15.09.2018 – 14.09.2019 r.) oraz Grantu młodego badacza finansowanego przez Komitet Badań Naukowych/Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (16.04.2002 – 30.06.2003 r.). Na duże zdolności organizacyjne Habilitantki wskazują również Jej działania jako kierownika Pracowni Biologii Molekularnej w Zakładzie Patologii Nowotworów Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu, którą to funkcję pełni od 2016 r. Obejmują one poza organizacją pracy laboratorium, wdrażanie technik biologii molekularnej do diagnostyki i predykcji chorób nowotworowych na podstawie najnowocześniejszych danych naukowych. Dr Kiwerska jest również współtwórczynią opisaną i scharakteryzowaną klinicznie

kolekcji próbek DNA i RNA pacjentów Kliniki Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej z nowotworami głowy i szyi, wyizolowanych zarówno z guza jak i z krwi obwodowej oraz osocza.

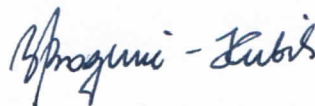
Podsumowując, uważam, że dorobek dr Katarzyny Kiwerskiej w zakresie działalności dydaktycznej, popularyzacji nauki oraz działalności organizacyjnej świadczy o szerokiej aktywności Habilitantki i jest wystarczający.

5. Wniosek końcowy (konkluzja)

Stanowiący podstawę habilitacji cykl publikacji „Zmiany genetyczne, epigenetyczne i czynniki powiązane z rozwojem nowotworów głowy i szyi” oraz pozostałe osiągnięcia, dorobek naukowy i aktywność dr n. med. Katarzyny Kiwerskiej oceniam pozytywnie. Zarówno cykl prac, jak i całość dorobku dr Kiwerskiej cechuje się oryginalnością i ma dużą wartość poznawczą. Świadczy też o bogatym warsztacie badawczym Habilitantki. Przedłożone do recenzji osiągnięcie w formie cyklu publikacji oraz pozostałe osiągnięcia naukowe Kandydatki prezentują wysoki poziom naukowy i stanowią znaczący wkład w rozwój dyscypliny nauki medyczne.

Na podstawie przedstawionej dokumentacji stwierdzam, iż osiągnięcia naukowe Pani dr n. med. Katarzyny Kiwerskiej, ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne, spełniają kryteria określone w art. 219 ust. 1 pkt 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 z późn. zm.).

W związku z powyższym wnioskuję do Komisji habilitacyjnej o podjęcie pozytywnej opinii o nadaniu Pani dr n. med. Katarzynie Kiwerskiej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne, i dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego przed Radą Naukową Instytutu Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu.



prof. dr hab. Katarzyna Bogunia-Kubik