

Załącznik nr 1  
do uchwały z dnia 26 września 2023 r.  
podjętej przez Komisję Habilitacyjną

### Uzasadnienie uchwały Komisji Habilitacyjnej

opiniującej wniosek dr Katarzyny Kiwerskiej z dnia 17 stycznia 2023 r.  
o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki medyczne

Działając na podstawie art. 221 ust. 10 i 11 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (p.s.w.n.) (Dz. U. 2022.574 z późn. zm.) Komisja Habilitacyjna, powołana przez Radę Naukową Instytutu Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu w dniu 27 czerwca 2023 r., w składzie:

1. Przewodniczący komisji: prof. dr hab. **Jędrzej Antosiewicz**, Gdański Uniwersytet Medyczny (RDN)
2. Recenzent: prof. dr hab. **Piotr Laidler**, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie (RDN)
3. Recenzent: prof. dr hab. **Katarzyna Bogunia-Kubik**, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu (RDN)
4. Recenzent: dr hab. **Marcin Lener**, Pomorski Uniwersytet Medyczny (RDN)
5. Recenzent: prof. dr hab. **Janusz Kocki**, Uniwersytet Medyczny w Lublinie (IGC PAN)
6. Sekretarz komisji: dr hab. **Kamila Kusz-Zamelczyk**, Instytut Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu (IGC PAN)
7. Członek komisji: dr hab. **Natalia Rozwadowska**, Instytut Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu (IGC PAN)

na posiedzeniu w dniu 26 września 2023 r. **pozytywnie zaopiniowała wniosek** Pani dr Katarzyny Kiwerskiej o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Podstawą do pozytywnego zaopiniowania tego wniosku było uznanie osiągnięć naukowych dr Kiwerskiej, w tym osiągnięcia pt. „*Zmiany genetyczne, epigenetyczne i czynniki powiązane z rozwojem nowotworów głowy i szyi*” za stanowiące znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki medyczne oraz uznanie, iż dr Kiwerska wykazuje się istotną aktywnością naukową w więcej niż jednej instytucji naukowej.

Uzasadnienie uchwały Komisji Habilitacyjnej zostało sporządzone w oparciu o recenzje i opinie pisemne członków Komisji przesłane do Instytutu Genetyki Człowieka PAN, oraz opinie wyrażone ustnie w trakcie dyskusji podczas posiedzenia, celem przedłożenia Radzie Naukowej Instytutu Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu dla podjęcia uchwały, o której mowa w art. 221 ust.12 oraz w art. 178 ust. 1-3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. p.s.w.n.

Członkowie Komisji Habilitacyjnej zapoznali się z dokumentacją wniosku dr Katarzyny Kiwerskiej, w tym ze sporządzonymi recenzjami i opiniami. Dokumentacja została przygotowana zgodnie z wytycznymi zawartymi w art. 220 ust. 1 i 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. p.s.w.n. i od strony formalnej nie budzi zastrzeżeń.

## Przytoczenie informacji o przesłankach warunkujących nadanie stopnia doktora habilitowanego w postępowaniu dr Katarzyny Kiwerskiej

Przesłanki nadania stopnia doktora habilitowanego zostały unormowane w art. 219 p.s.w.n.

Zgodnie z tymi przepisami oraz faktem, iż dr Kiwerska ubiega się o stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauki medycze i nauki o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medycze, przesłanki warunkujące nadanie stopnia doktora habilitowanego w postępowaniu dr Kiwerskiej są następujące:

1. posiadanie stopnia doktora;
2. posiadanie w dorobku osiągnięć naukowych stanowiących znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki medycze, w tym co najmniej:
  - a) 1 monografii naukowej wydanej przez wydawnictwo, które w roku opublikowania monografii w ostatecznej formie było ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit a, lub
  - b) 1 cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych lub recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych, które w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie było ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. B, lub
  - c) 1 zrealizowanego oryginalnego osiągnięcia projektowego, konstrukcyjnego lub technologicznego.
3. wykazanie się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni lub instytucji naukowej w szczególności zagranicznej.

### I. Wykształcenie, uzyskanie stopnia naukowego doktora i przebieg pracy zawodowej

Dr Katarzyna Kiwerska ukończyła studia wyższe na Akademii Rolniczej w Poznaniu, gdzie w 2000 roku uzyskała stopień magistra biotechnologii. W 2010 roku w Instytucie Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu, Habilitantka uzyskała **stopień doktora** nauk medycznych na podstawie rozprawy doktorskiej zatytułowanej „*Analiza utraty heterozygotyczności w regionach występowania przeciwnowotworowych genów supresorowych w raku krtani*”, wykonanej pod kierownictwem Prof. Krzysztofa Szyftera. Od 2000 roku Habilitantka jest pracownikiem Zakładu, a następnie Instytutu Genetyki Człowieka PAN. Zatrudniona była kolejno na stanowisku biologa (2000-2010), adiunkta (2010-2019) i asystenta (2019-obecnie). Ponadto od 2016 roku dr Kiwerska zatrudniona jest w Wielkopolskim Centrum Onkologii w Poznaniu na stanowisku kierownika Pracowni Biologii Molekularnej.

### II. Osiągnięcia naukowe, w tym cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych

a) Kandydatka przedstawiła osiągnięcie naukowe zatytułowane „*Zmiany genetyczne, epigenetyczne i czynniki powiązane z rozwojem nowotworów głowy i szyi*”, udokumentowane w formie cyklu pięciu powiązanych tematycznie prac, opublikowanych w latach 2017-2022 w recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. W skład cyklu wchodzi cztery prace oryginalne i jedna praca przeglądowa, o łącznym współczynniku IF **18,768** zgodnie z rokiem opublikowania (480 punktów MNiSW), wszystkie opublikowane po uzyskaniu stopnia

doktora. Habilitantka w czterech pracach jest **pierwszą i korespondującą autorką**, co wskazuje na jej wiodącą rolę w powstaniu tych publikacji. Poparte jest to oświadczeniami Habilitantki oraz współautorów. W jednej pracy oryginalnej Habilitantka jest drugą autorką, a oświadczenia Habilitantki oraz pozostałych współautorów wskazują na znaczącą rolę dr Kiwerskiej w powstanie tejże publikacji.

**P1. 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.

**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.

**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.

**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.

**P5. Kiwerska K\***, Kowal-Wisniewska E, Ustaszewski A, Bartkowiak E, Jarmuz-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.

Realizacji ww. prac przyświecał wspólny cel – zidentyfikowanie i scharakteryzowanie czynników oraz mechanizmów, których działanie przyczynia się do powstawania i rozwoju nowotworów głowy i szyi.

W pracy **P1** wykazano po raz pierwszy, że gen *FAM107A* nie ulega ekspresji w komórkach płaskonabłonkowego nowotworu głowy i szyi (LSCC) oraz wskazano przyczyny jego wyciszenia – delecje obejmujące ten gen lub hipermetylacja regionu promotorowego, której usunięcie przywraca ekspresję. Ponieważ obniżoną ekspresję *FAM107A* opisano wcześniej w innych typach nowotworów, Habilitantka postuluje, że inaktywacja tego genu nie jest specyficzna dla konkretnego typu nowotworu i może on pełnić rolę powszechnego supresora procesu nowotworowego.

W pracy **P5** poszukiwano biomarkerów epigenetycznych, które mogłyby być zastosowane do odróżniania gruczolaków wielopostaciowych ślinianek wolno rosnących od szybko rosnących. Dzięki zastosowaniu globalnej analizy metylacji DNA pokazano, że pięć wybranych dinukleotydów CpG jest najbardziej obiecującymi biomarkerami różnicującymi obie grupy.

W pracy przeglądowej **P4** Habilitantka omawia znaczenie procesów naprawy DNA podczas inicjacji i progresji nowotworu oraz w kontekście powodzenia leczenia pacjentów z nowotworami, w tym nowotworami głowy i szyi. Habilitantka pokazuje, że posiada rozległą wiedzę w tym temacie oraz zdolność krytycznej analizy danych literaturowych. Jest to wartościowa praca sugerująca potrzebę uwzględnienia efektywności działania systemów naprawy DNA w doborze postępowania terapeutycznego.

W pracy **P2**, w związku z tym, iż infekcje różnymi typami wirusa HPV są czynnikiem ryzyka rozwoju płaskonabłonkowego raka jamy ustnej i gardła, Habilitantka podjęła się zbadania częstości infekcji różnymi typami wirusa HPV u polskich par, w których kobieta miała zdiagnozowany stan patologiczny szyjki macicy (dysplazję lub raka). Stwierdzano wysoką częstość występowania HPV nie tylko w narządach rodnych kobiet, ale również w wymazach spod napletka mężczyzn oraz w wymazach z gardła u obu płci. Co ciekawe, zaobserwowano, że HPV typu 42, który wciąż określany jest jako typ „niskiego ryzyka” przeważa u pacjentek, które miały zdiagnozowanego raka szyjki macicy. Potwierdzenie tej zależności na większej grupie chorych dałoby podstawę do reklasyfikacji patogenności HPV42. Praca sugeruje, iż infekcje HPV winny być przesłaną do regularnych kontroli laryngologicznych w związku z ryzykiem wystąpienia nowotworu w tej okolicy.

Celem pracy **P3**, której Habilitantka jest drugim autorem, było ustalenie wpływu receptora węglowodorów aromatycznych (AhR) na ekspresję genu *SERPINB2* w modelu raka krtani. Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (PAH) mogą wchodzić w kontakt z drogami oddechowymi wraz z wdychanym powietrzem i aktywować receptor AhR. Z kolei jego aktywacja prowadzi do uruchomienia ekspresji licznych genów, pociągając za sobą wzmożone ryzyko kancerogenezy. Wcześniejsze badania wykazały, że jeden z ligandów receptora AhR silnie indukuje ekspresję *SERPINB2*. W pracy P3 udowodniono, że ekspresja *SERPINB2* rzeczywiście jest zależna od AhR, gdyż wyciszenie jego ekspresji doprowadziło do niemal całkowitego wyciszenia *SERPINB2*. Jednakże w regionie promotorowym *SERPINB2* nie znaleziono XRE - sekwencji docelowej receptora AhR, co sugerowało, że AhR reguluje *SERPINB2* w sposób pośredni. Podjęto zatem próbę zidentyfikowania ogniwa pośredniego. Wyniki badań zasugerowały możliwość występowania nierozpoznanego jeszcze białka w procesie transdukcji sygnału inicjowanego przez wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, prowadzącego do powstania nowotworu z odbierających ten sygnał komórek. Praca ta wnosi nowe wyniki i jednocześnie odkrywa nowe obszary badań nad szlakami i mechanizmami prowadzącymi do powstania nowotworów pod wpływem PAH.

**Prof. dr hab. Piotr Laidler** w swej recenzji podkreślił, iż Osiągnięcie naukowe dr Kiwerskiej wyróżnia się wysokim poziomem merytorycznym, bardzo dobrą jakością prowadzonych badań i oryginalnością uzyskanych wyników. Prof. Laidler uznał, że osiągnięcie naukowe Habilitantki jest ważne z poznawczego punktu widzenia, lecz również ma znamiona prac o charakterze aplikacyjnym w diagnostyce, a w przyszłości być może w terapii nowotworów. Pięć prac wchodzących w skład cyklu to niewątpliwie spójny i wartościowy materiał – interesujące hipotezy oraz wyniki mające w sobie znaczny potencjał rozwojowy.

**Prof. dr hab. Katarzyna Bogunia-Kubik** w swej recenzji uznała tematykę badań dr Kiwerskiej za cenną zarówno pod względem poznawczym jak i praktycznym, z uwagi na nowatorskie obserwacje oraz potencjalne zastosowanie wyników badań w klinice człowieka. Pani Recenzent stwierdziła, że osiągnięcie naukowe dr Kiwerskiej prezentuje wysoki poziom naukowy.

**Dr hab. Marcin Lener** w swej recenzji stwierdził, że przedstawiony przez dr 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.

**Prof. dr hab. Janusz Kocki** w swej recenzji podkreślił, iż Osiągnięcie przedstawione było w sposób bardzo przemyślany oraz docenił opracowanie biomarkerów możliwych do zastosowania w diagnostyce HNSCC.

Wszyscy członkowie komisji jednomyślnie uznali, że przedstawione do oceny Osiągnięcie naukowe dr Kiwerskiej stanowi znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki medycznej i jest spełnieniem przesłanki drugiej, warunkującej nadanie stopnia doktora habilitowanego, o której mowa w art. 219 ust. 1 pkt 2, litera b ustawy p.s.w.n.

b) Poza wyżej opisanym cyklem prac Kandydatka może poszczycić się również innymi osiągnięciami naukowymi. Opis tych osiągnięć zawarto w opisie aktywności naukowej (punkt III).

### III. Aktywność naukowa

Aktywność naukowa dr Kiwerskiej nastawiona jest na badania czynników/mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie i rozwój procesu nowotworowego.

Dr Kiwerska **kierowała** dwoma zakończonymi **projektami** i zadaniami badawczymi: grantem młodego badacza finansowanym przez KBN/MNiSW (2002-2003, przed uzyskaniem stopnia doktora) oraz grantem MINIATURA-2 finansowanym przez NCN (2018-2019, po uzyskaniu stopnia doktora) oraz pełniła funkcję wykonawcy w 11 zakończonych projektach naukowych finansowanych w drodze konkursów krajowych.

Kandydatka w 2002 roku odbyła 3-miesięczny **staż zagraniczny** w Laboratorium Biologii Molekularnej Nowotworów Szpitala Uniwersyteckiego w Mainz w Niemczech. Otrzymane wówczas wyniki zostały zaprezentowane na kilku konferencjach naukowych, opublikowane w czasopiśmie *Medical Science Monitor* (2004) oraz zawarte z pracy doktorskiej.

Habilitantka od początku swej działalności realizowała i nadal realizuje działalność naukową we **współpracy** z licznymi podmiotami krajowymi i zagranicznymi: z kilkoma Klinikami/Katedrami wydziałów lekarskiego oraz farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Collegium Medicum Uniwersytetu im. Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy, Laboratorium Biologii Molekularnej Nowotworów Szpitala Uniwersyteckiego w Mainz (Niemcy). W wyniku tychże współprac powstały liczne publikacje naukowe.

Na **dorobek publikacyjny** Habilitantki (z wyłączeniem cyklu prac) składa się 28 oryginalnych prac naukowych o łącznym IF 86,961. Wśród nich na szczególne uznanie zasługują prace opublikowane w takich czasopismach jak *Am J Cancer Res*, *Br J Hematol*, *Carcinogenesis*, *Tumor Biology* czy *J Clin Pathol*. Ponadto dr Kiwerska jest współautorką 9 prac przeglądowych w czasopismach nie posiadających IF oraz 1 rozdział w podręczniku. Zdecydowana większość publikacji, których dr Kiwerska jest współautorem powstała po uzyskaniu przez nią stopnia doktora. Według bazy *Web of Science* liczba cytowań, nie licząc autocytowań wynosi 456, a indeks Hirsha 14.

Habilitantka jest współautorką licznych doniesień na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych, z których kilka zostało wyróżnionych przez organizatorów konferencji.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że Habilitantka jest współlaureatka **nagrody zespołowej Wydziału Nauk Medycznych PAN** za cykl 5 prac dotyczących utraty genów supresji nowotworowej w płaskonabłonkowym raku krtani.

O rozpoznawalności dr Kiwerskiej w międzynarodowym środowisku naukowym świadczy fakt, że od 2012 roku zapraszana była pięciokrotnie do recenzowania prac w międzynarodowych czasopismach specjalistycznych. W latach 2018-2019 była członkiem zespołu edytorów w czasopiśmie *Scientific Reports*. Dr. Kiwerska jest członkiem Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka.

**Prof. dr hab. Katarzyna Bogunia-Kubik** stwierdziła, że aktywność naukowa Habilitantki wskazuje, iż jest ona ukształtowanym pracownikiem naukowym i uznanym specjalistą w dziedzinie genetyki nowotworów.

**Dr hab. Marcin Lener** stwierdził, że dorobek naukowy Habilitantki (w zakresie nie wchodzącym w skład osiągnięcia naukowego) wskazuje, że jest ona ważnym i wartościowym współpracownikiem zespołów badawczych, z którymi współpracuje, a osiągnięcia naukowo-badawcze Habilitantki są wystarczające do awansu naukowego.

**Prof. dr hab. Janusz Kocki** w podsumowaniu aktywności naukowej Habilitantki zauważył, że cechuje ją rozwój naukowy i poszukiwanie nowych rozwiązań, a wyniki jej badań zamieszczone są w bardzo dobrych czasopismach z listy JCR.

**Prof. dr hab. Piotr Laidler** stwierdził, że aktywność naukowa i dorobek naukowy Habilitantki zasługują na uznanie.

Wszyscy członkowie komisji jednomyślnie przyznali, że dr Kiwerska swą aktywność naukową realizowała w kilku instytucjach naukowych (w tym zagranicznej), a wynikiem tej aktywności są osiągnięcia naukowe wnoszące znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki medyczne. Tym samym Habilitantka spełnia trzeci warunek stawiany kandydatom do nadania stopnia doktora habilitowanego, określony w art. 219 ust. 1, pkt 3 ustawy p.s.w.n.

#### **IV. Informacje o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych i popularyzujących naukę**

Chociaż aktywność dydaktyczna nie jest warunkiem do nadania stopnia doktora habilitowanego, warto nadmienić, iż Kandydatka pełniła funkcję promotora w jednej pracy magisterskiej i jednej pracy inżynierskiej oraz sprawowała opiekę nad wykonaniem pięciu prac magisterskich i dwóch inżynierskich. W latach 2001-2003 sprawowała opiekę nad pracami cytogenetycznymi Studenckiego Koła Naukowego Kliniki Laryngologii w Poznaniu, a w latach 2003-2006 prowadziła wykłady w ramach seminariów dla studentów Biotechnologii Akademii Rolniczej w Poznaniu. Poprowadziła również wykłady dla doktorantów Międzynarodowych Studiów Doktoranckich w IGCz PAN.

#### **V. Podsumowanie**

Komisja Habilitacyjna zaopiniowała, iż dr n. med. Katarzyna Kiwerska spełnia wszystkie przesłanki warunkujące uzyskanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne. Posiada bowiem osiągnięcia naukowe stanowiące znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki medyczne oraz wykazuje się istotną aktywnością naukową, którą realizowała w więcej niż jednej jednostce naukowej. W

związku z powyższym Komisja rekomenduje dr n. med. Katarzynę Kiwerską do uzyskania stopnia doktora habilitowanego.

1. Przewodniczący: prof. dr hab. **Jędrzej Antosiewicz** .....

2. Recenzent: prof. dr hab. **Piotr Laidler** .....

3. Recenzent: prof. dr hab. **Katarzyna Bogunia-Kubik** .....

4. Recenzent: dr hab. **Marcin Lener** .....

5. Recenzent: prof. dr hab. **Janusz Kocki** .....

6. Członek: prof. dr hab. **Natalia Rozwadowska** .....

7. Sekretarz: prof. dr hab. **Kamila Kusz-Zamelczyk** .....