

Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Lublin 20-090
ul. Chodzki 1
tel./fax. +48 81448 6630
Kierownik:
Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos



Experimental Hematooncology
Department
Medical University
of Lublin
20-090 Lublin, POLAND
1 Chodzki St.
tel./fax. +48 81448 6630
Head:
Prof. Krzysztof Giannopoulos

Lublin 21.02.2025

Ocena dorobku naukowego i osiągnięcia naukowego dr Pauliny Podszywałow-Bartnickiej w ramach postępowania habilitacyjnego

Tytuł osiągnięcia naukowego:

„Regulacja i znaczenie zmian w proteomie komórek przewlekłej białaczki szpikowej w progresji nowotworu i oporności na terapię w mikrośrodowisku szpiku”

I. Dane biograficzne i przebieg kariery naukowej

Dr Paulina Podszywałow-Bartnicka uzyskała stopień doktora nauk biologicznych w 2009 roku w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie. Tematyka jej pracy doktorskiej dotyczyła regulacji wydzielania katecholamin przez izoformy aneksyny A6. Od początku kariery naukowej związana jest z Pracownią Cytometrii Instytutu Nenckiego, gdzie od 2015 roku pracuje na stanowisku adiunkta. W latach 2010-2015 pełniła funkcję asystenta na stażu podoktorskim.

Kandydatka wykazuje się znaczną aktywnością naukową pod kątem licznych staży zagranicznych, spośród których szczególną wartość mają dłuższe pobyty:

- 06/2023-06/2025, Yale University, USA (24 miesiące) – badania nad procesowaniem natywnych transkryptów oraz alternatywnymi wzorami splicingu mRNA w komórkach białaczkowych pod wpływem terapeutycznych interwencji (Pracownia Prof. Karli Neugebauer).
- 08/2022-06/2023, Yale University, USA (10 miesięcy, Fulbright Senior Award) – analiza oddziaływań RNA-białko w komórkach białaczkowych w hipoksyjnym mikrośrodowisku szpiku (Pracownia Prof. Karli Neugebauer).

Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Lublin 20-090
ul. Chodzki 1
tel./fax. +48 81448 6630
Kierownik:
Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos



Experimental Hematooncology
Department
Medical University
of Lublin
20-090 Lublin, POLAND
1 Chodzki St.
tel./fax. +48 81448 6630
Head:
Prof. Krzysztof Giannopoulos

- 2013-2017, Temple University School of Medicine, USA (9 miesięcy w trzech pobytach) – badania nad mechanizmami oporności na inhibitory PARP1 w przewlekłej białaczce szpikowej i ostrej białaczce szpikowej, analiza poziomu białek BRCA1 i BRCA2 oraz ich regulacji w kontekście nowotworowym (Pracownia Prof. Tomasza Skórskiego).

Ponadto odbyła krótsze staże w Szpitalu Uniwersyteckim w Bonn (Niemcy, 2018), Medical Research Council Toxicology Unit (UK, 2011) oraz inne specjalistyczne szkolenia w zakresie biologii molekularnej i cytometrii.

Zgodnie z wymogami art. 219 ust. 1 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2023 poz. 742 z późn. zm.), kandydatka spełnia warunki do uzyskania stopnia doktora habilitowanego, w tym prowadzi aktywność naukową w więcej niż jednej instytucji badawczej, także zagranicznej.

II. Ocena dorobku naukowego i osiągnięcia naukowego

Kandydatka przedstawiła cykl 8 prac opublikowanych w czasopismach naukowych w latach 2014-2024 o łącznym Impact Factor (IF) = 36,0. W postępowaniu habilitacyjnym najbardziej istotne są prace, w których Kandydatka jest pierwszym lub ostatnim autorem, mając wiodący wkład w powstanie publikacji. W przedstawionym dorobku w 6 na 8 publikacji dr Paulina Podszywałow-Bartnicka była pierwszym lub ostatnim autorem, natomiast w 2 publikacjach pełniła rolę drugiego autora, co – biorąc pod uwagę ich tematykę – uzasadnia możliwość włączenia tych prac do cyklu naukowego, będącego podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Siedem publikacji podsumowuje wyniki prac eksperymentalnych, a jedna to praca przeglądowa. Większość z nich została opublikowana w renomowanych czasopismach naukowych o wysokim impact factor (np. *Cell Reports*, *RNA Biology*, *iScience*, *Leukemia & Lymphoma*), co świadczy o wysokim poziomie badań.

Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Lublin 20-090
ul. Chodzki 1
tel./fax. +48 81448 6630
Kierownik:
Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos



Experimental Hematooncology
Department
Medical University
of Lublin
20-090 Lublin, POLAND
1 Chodzki St.
tel./fax. +48 81448 6630
Head:
Prof. Krzysztof Giannopoulos

Osiągnięcie naukowe można podzielić na pięć powiązanych tematycznie obszarów badawczych:

1. **Zmiana regulacji translacji a obniżenie poziomu białka BRCA1 w progresji białaczki** (*Podszywałow-Bartnicka P et al., Cell Cycle 2014; Wolczyk M, Podszywałow-Bartnicka P et al., BBA 2017*)
 - Badania te ujawniły mechanizm regulacji stabilności RNA i translacji zależny od białek HuR i TIAR, co ma istotne znaczenie w progresji przewlekłej białaczki szpikowej. Badania te wprowadzają nowe spojrzenie na mechanizmy progresji CML, wskazując, że:
 - obniżenie poziomu BRCA1 w CML jest efektem zmniejszonej dostępności mRNA do translacji przez białka wiążące RNA,
 - białka HuR i TIAR odgrywają kluczową rolę w translacyjnej regulacji BRCA1,
 - regulacja translacji poprzez wpływ na formowanie ziarnistości stresowych (SG) może być nowym celem terapeutycznym w leczeniu CML.
2. **Wpływ zmiany regulacji translacji w komórkach białaczkowych na sekretom i zwiększenie mobilności komórek** (*Podszywałow-Bartnicka P et al., Oncotarget 2016*)
 - Wykazano, że fosforylacja eIF2a prowadzi do zwiększonego wydzielania enzymów degradujących macierz zewnątrzkomórkową, wspierając migrację i inwazyjność komórek nowotworowych.
3. **Opracowanie metod hodowli i charakterystyka parametrów życiowych komórek w różnych warunkach mikrośrodowiska** (*Podszywałow-Bartnicka P et al., Cytometry Part A 2018, Wolczyk M et al./Podszywałow-Bartnicka P, iScience 2023*)

Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Lublin 20-090
ul. Chodzki 1
tel./fax. +48 81448 6630
Kierownik:
Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos



Experimental Hematooncology
Department
Medical University
of Lublin
20-090 Lublin, POLAND
1 Chodzki St.
tel./fax. +48 81448 6630
Head:
Prof. Krzysztof Giannopoulos

- o Autorka opracowała zaawansowane modele badawcze *ex vivo*, umożliwiające analizę interakcji komórek białaczkowych w stabilnych warunkach hipoksji, co jest cennym narzędziem dla przyszłych badań. Wykazano, że interakcja komórek CML z fibroblastami szpiku zmniejsza ich podatność na apoptozę.

Stworzenie modelu badawczego *ex vivo* do badania oddziaływania komórek podścieliska z komórkami białaczkowymi w hipoksji i poznanie różnic w regulacji translacji stało się podstawą dwóch grantów uzyskanych z Narodowego Centrum Nauki (NCN).

4. Poziom białek naprawy uszkodzeń DNA jako wskazanie do zastosowania inhibitorów PARP1 oraz mechanizmy oporności na terapię (*Podszywalow-Bartnicka P et al., Cell Cycle 2014, Podszywalow-Bartnicka P et al., Leuk Lymph 2019, Le BV, Podszywalow-Bartnicka P et al., Cell Rep 2020*)

- o Badania wykazały, że mikrośrodowisko szpiku wpływa na regulację translacji białek naprawy DNA, co ma istotne konsekwencje dla skuteczności terapii inhibitorami PARP1. W standardowych warunkach hodowli komórki białaczkowe z obniżonym poziomem białka BRCA1 lub BRCA2 są wrażliwe na działanie inhibitorów PARP1. Czynnikiem oporności na olaparyb było mikrośrodowisko szpiku poprzez wzrost TGF β i aktywację szlaku Smad2/3.

5. Wpływ mikrośrodowiska na regulację translacji i proteom komórek białaczkowych (*Wolczyk M et al./Podszywalow-Bartnicka P, iScience 2023, Podszywalow-Bartnicka P, Neugebauer KM, RNA Biology 2024*)

- o Wyniki uzyskane sugerują, że nowe podejścia terapeutyczne powinny uwzględniać modulację mikrośrodowiska nowotworowego. Dla rozwoju transformacji nowotworowej kluczowe są modyfikacje regulacji ekspresji genów, zarówno na etapie inicjacji transkrypcji, jak i post-transkrypcyjnie, które wspólnie kształtują

Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Lublin 20-090
ul. Chodzki 1
tel./fax. +48 81448 6630
Kierownik:
Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos



Experimental Hematooncology
Department
Medical University
of Lublin
20-090 Lublin, POLAND
1 Chodzki St.
tel./fax. +48 81448 6630
Head:
Prof. Krzysztof Giannopoulos

proteom komórki. Mikrośrodowisko szpiku moduluje syntezę białek poprzez wpływ na stabilność mRNA i translację.

Podsumowując cykl prac, wyniki przedstawionych badań wykazały, że w progresji CML i oporności na terapię kluczową rolę odgrywają zmiany w proteomie, które nie wynikają bezpośrednio z mutacji w genomie, lecz są konsekwencją modyfikacji ekspresji genów na poziomie transkrypcji i post-transkrypcyjnej regulacji. Odkrycia te podkreślają potrzebę aktualizacji metod diagnostycznych, w których monitorowanie poziomów kluczowych białek równoległe z analizą mutacji genetycznych mogłoby poprawić skuteczność leczenia poprzez zastosowanie terapii modulujących aktywność zmienionych szlaków sygnałowych. Badania potwierdziły, że mikrośrodowisko szpiku kostnego wspiera oporność komórek nie tylko na Imatinib, ale także na inne terapie, co wskazuje na konieczność opracowania bardziej adekwatnych systemów eksperymentalnych uwzględniających warunki panujące w szpiku. Ponadto wykazano, że aktywność białek wiążących RNA wpływa na proteom komórek nowotworowych w sposób zależny od mikrośrodowiska, co sugeruje, że ich modulacja może stać się nową strategią terapeutyczną w CML. Uzyskane wyniki mają nie tylko istotne znaczenie poznawcze, ale mogą mieć istotne konsekwencje kliniczne w optymalizacji przyszłych terapii nowotworów mieloidalnych.

Poza przedstawionym osiągnięciem habilitacyjnym, dr Paulina Podszywałow-Bartnicka jest autorką lub współautorką 20 dodatkowych pełnotekstowych publikacji naukowych oraz 3 rozdziałów w monografiach, które nie wchodzi w skład cyklu habilitacyjnego.

Łącznie jej dorobek obejmuje 28 prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach międzynarodowych, o sumarycznym Impact Factor (IF) wynoszącym 149,8. Dla ośmiu publikacji tworzących osiągnięcie habilitacyjne łączny IF wynosi 36,0, natomiast dla pozostałych dwudziestu publikacji łączny IF to 113,8. Ponadto, według bazy Web of Science, publikacje kandydatki były cytowane 511 razy, a liczba cytowań bez autocytowań wynosi 474. Jej indeks Hirscha (h-index) to 13, co świadczy o wpływie jej badań na rozwój nauk biomedycznych, a zwłaszcza biologii nowotworów.

Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Lublin 20-090
ul. Chodzki 1
tel./fax. +48 81448 6630
Kierownik:
Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos



Experimental Hematooncology
Department
Medical University
of Lublin
20-090 Lublin, POLAND
1 Chodzki St.
tel./fax. +48 81448 6630
Head:
Prof. Krzysztof Giannopoulos

Dr Podszywałow-Bartnicka aktywnie uczestniczyła również w realizacji grantów badawczych, zarówno jako kierownik projektów finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki (NCN) oraz międzynarodowe agencje grantowe, jak i główny wykonawca w projektach naukowych realizowanych we współpracy z ośrodkami zagranicznymi.

Dodatkowo, kandydatka pełniła rolę promotora pomocniczego w przewodach doktorskich oraz była mentorem dla młodych naukowców, co świadczy o jej zaangażowaniu w rozwój młodego pokolenia badaczy i stanowi dodatkowy atut w kontekście ubiegania się o stopień doktora habilitowanego.

Podsumowując, Dr Paulina Podszywałow-Bartnicka jest doświadczoną badaczką specjalizującą się w biologii nowotworów, dorobek publikacyjny dr Pauliny Podszywałow-Bartnickiej obejmuje wysoko punktowane prace w renomowanych czasopismach międzynarodowych, a jej badania były realizowane we współpracy z wiodącymi ośrodkami badawczymi w Polsce i za granicą. Cykl publikacji stanowiący podstawę osiągnięcia naukowego pt.: „Regulacja i znaczenie zmian w proteomie komórek przewlekłej białaczki szpikowej w progresji nowotworu i oporności na terapię w mikrośrodowisku szpiku” oceniam bardzo wysoko. Godnym podkreślenia jest fakt, że uzyskane wyniki mają nie tylko istotne znaczenie poznawcze, ale mogą mieć istotne znaczenie kliniczne w optymalizacji przyszłych terapii nowotworów mieloidalnych. Kandydatka odbyła liczne staże zagraniczne, realizuje projekty naukowe jako kierownik grantów, wygłaszała referaty ustne na konferencjach międzynarodowych oraz angażuje się w działalność dydaktyczną i promocyjną młodych naukowców.

Uważam, że przedstawione mi do oceny osiągnięcie naukowe spełnia warunki określone w art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. b ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.). Dorobek naukowy dr Pauliny Podszywałow-Bartnickiej, zarówno pod względem oryginalności badań, jak i ich znaczenia dla rozwoju nauki, w pełni uzasadnia przyznanie jej stopnia doktora habilitowanego. W związku z tym wnoszę do Rady Instytutu Biologii

Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Lublin 20-090
ul. Chodzki 1
tel./fax. +48 81448 6630
Kierownik:
Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos



Experimental Hematooncology
Department
Medical University
of Lublin
20-090 Lublin, POLAND
1 Chodzki St.
tel./fax. +48 81448 6630
Head:
Prof. Krzysztof Giannopoulos

Doświadczalnej im M. Nenckiego PAN o dopuszczenie dr Pauliny Podrzywałow-Bartnickiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.



Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos
Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie