

**Ocena osiągnięcia naukowego pt. „Regulacja i znaczenie zmian w proteomie komórek przewlekłej białaczki szpikowej w progresji nowotworu i oporności na terapię w mikrośrodowisku szpiku” oraz dorobku naukowego dr n. biol. Pauliny Podszywałow -Bartnickiej w ramach postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne**

### **I. Dane biograficzne i osiągnięcia zawodowe**

Pani dr n. biol. Paulina Podszywałow-Bartnicka ukończyła studia na Wydziale Biologii Uniwersytetu Warszawskiego i uzyskała tytuł magistra biologii (specjalizacja biochemia). W 2009 r. uzyskała stopień doktora nauk biologicznych na podstawie rozprawy doktorskiej: „Udział izoform aneksyny A6 w regulacji zależnego od Ca<sup>2+</sup> wydzielania katecholamin przez komórki chromochłonne rdzenia nadnerczy linii PC12”. Od 2010 r. pracuje w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN (Pracownia Cytometrii) a od 2015 r. zajmuje stanowisko adiunkta.

Kariera zawodowa i naukowa dr Pauliny Podszywałow-Bartnickiej była realizowana zarówno w Instytucie Biologii Doświadczalnej PAN oraz w trakcie licznych staży zagranicznych w renomowanych jednostkach naukowo-badawczych, a w szczególności w:

- Yale University, New Haven, USA, 06/2023-06/2025
- **Fulbright Senior Award** Yale University, New Haven, USA, 08/2022-06/2023
- Temple University School of Medicine, Philadelphia, PA, USA, 2013-2017
- Medical Research Council Toxicology Unit, Leicester, UK, **7FP UE travel fellowship BIO-IMAGINE** 07-08/2011

### **II. Ocena osiągnięcia naukowego**

Przedmiotem oceny jest cykl 8 publikacji (siedmiu prac oryginalnych i jednej poglądowej) pod wiodącym tytułem „Regulacja i znaczenie zmian w proteomie komórek przewlekłej białaczki szpikowej w progresji nowotworu i oporności na terapię w mikrośrodowisku szpiku”. W sześciu publikacjach kandydatka jest pierwszym lub korespondencyjnym autorem, a w dwóch – drugim autorem. Sumaryczny Impact Factor osiągnięcia naukowego (IF=36) oraz renoma czasopism naukowych, w których prace zostały opublikowane wskazują na istotne znaczenie przedstawionego dorobku.

## Ocena prac wchodzących w skład cyklu:

Tematyka badań dr Pauliny Podszywałow-Bartnickiej obejmuje 5 powiązanych ze sobą zagadnień:

### 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

W dwóch pracach włączonych do tej części, Habilitantka przedstawia wyniki badań, w których podejmowano próby identyfikacji mechanizmów prowadzących do zmniejszenia poziomu białka BRCA1 w komórkach przewlekłej białaczki szpikowej (CML). W pracach wykazano, że aktywność Bcr-Abl1 negatywnie wpływa na poziom białka BRCA1 w komórkach CML i w konsekwencji prowadzi do zaburzeń integralności genomu. Udowodniono rolę białek HuR i TIAR w potranskrypcyjnej regulacji ekspresji *brca1* w komórkach z Bcr-Abl1. Wykazano również, że zaburzenie kontroli potranskrypcyjnej może przyczynić się do progresji CML. Warto podkreślić, że do realizacji tej części pracy dr Podszywałow-Bartnicka wykorzystwała nowoczesne technologie i narzędzia badawcze takie jak analiza profilu polisomów i wydajności translacji, które opanowała w trakcie staży zagranicznych.

### 2. Wpływ zmiany regulacji translacji w komórkach białaczkowych na sekretom i zwiększenie mobilności komórek w progresji nowotworu

- Podszywałow-Bartnicka P et al., Oncotarget 2016

Przedmiotem tej publikacji była ocena znaczenia fosforylacji eIF2a w oddziaływaniach komórek CML z komórkami podścieliska szpiku i zdefiniowanie funkcji jaką w tym kontekście pełni zmieniona translacja w komórkach CML. Wykazano, że fosforylacja eIF2a przyczynia się do zwiększenia zawartości enzymów modyfikujących składniki macierzy zewnątrzkomórkowej w medium. Zaobserwowano zwiększone wydzielanie enzymów proteolitycznych (metaloproteinazy, katepsyna) przez pierwotne komórki progenitorowe pochodzące od chorych z CML, w czasie progresji choroby z fazy przewlekłej do kryzy blastycznej. Wykazano, także że degradacja macierzy zewnątrzkomórkowej zwiększająca inwazyjność komórek przez CML i wspierająca progresję choroby jest zależna od czynnika transkrypcyjnego- (ATF4).

### 3. Opracowanie metod hodowli i charakterystyka parametrów życiowych komórek w różnych warunkach mikrośrodowiska

- Podszywałow-Bartnicka P et al., Cytometry Part A 2018
- Wolczyk M, ..., Podszywałow-Bartnicka P, iScience 2023

W tej części Autorka przedstawiła opracowany przez siebie nowy model eksperymentalny hodowli komórek, w którym wykazała, że ko-hodowla w warunkach hipoksji (1,5%) jest najbardziej zbliżona do warunków panujących w szpiku kostnym i nie wpływa na podstawowe parametry życiowe komórek zrębu. Wykazała, że bezpośredni kontakt komórek CML z fibroblastami chroni komórki białaczkowe przed apoptozą indukowaną przez imatinib. Zaproponowany przez dr Paulinę Podszywałow-Bartnicką model ma potencjał translacyjny i może być szeroko stosowany w innych badaniach nad wzajemnymi interakcjami komórek białaczkowych z komórkami podścieliska szpiku oraz nad rolą mikrośrodowiska szpiku w badaniach przesiewowych nowych leków.

### 4. Poziom białek naprawy uszkodzeń DNA jako wskazanie do zastosowania inhibitorów PARP1 oraz element mechanizmu oporności na inhibitory PARP1 w mikrośrodowisku szpiku

- Podszywałow-Bartnicka P et al., Cell Cycle 2014
- Podszywałow-Bartnicka P et al., Leuk Lymph 2019
- Le BV, Podszywałow-Bartnicka P et al., Cell Rep 2020

W czwartej części osiągnięcia dr Paulina Podszywałow-Bartnicka przedstawia wyniki z cyklu 3 publikacji, dotyczących możliwości zastosowania inhibitorów PARP1 w leczeniu CML i ALL-Ph(+) oraz wpływu tych inhibitorów na potencjał klonogeny komórek. W badaniach wykazano, że w warunkach hodowli komórki z Bcr-Abl1 i z obniżonym poziomem BRCA1 lub BRCA2 są wrażliwe na działanie inhibitorów PARP1, a połączenie imatinibu z inhibitorami PARP1 zmniejszało przeżywalność komórek CML, obniżało ich potencjał klonogeny oraz powodowało akumulacje uszkodzeń nici DNA. Ponadto, wykorzystując opracowane wcześniej układy doświadczalne Autorka potwierdziła kluczową rolę czynnika wzrostu TGFbeta i aktywowanego przez niego szlaku Smad 2/3 w generowaniu oporności na inhibitory PARP1 w komórkach białaczkowych.

## 5. Wpływ mikrośrodowiska na regulację translacji i proteom komórek białaczkowych jako podstawa adaptacji do warunków otoczenia i oporności na terapię

- Wolczyk M, ..., Podszywalow-Bartnicka P, iScience 2023
- Podszywalow-Bartnicka P, Neugebauer KM, RNA Biology 2024

Ostatnia – piąta część osiągnięcia jest uzupełnieniem badań nad wpływem warunków mikrośrodowiska na biologię komórek białaczkowych i ich oporność na terapię. W szczególności Autorka skoncentrowała się na ocenie zmian w regulacji translacji w komórkach w zależności od warunków mikrośrodowiska. Wykazała, że hipoksja powoduje m.in. zmiany w aktywności szlaków naprawy uszkodzeń nici DNA i potranskrypcyjnej regulacji genów oraz aktywację pro-życiowych szlaków sygnałowych (np. związanych z TGFbeta). Potwierdziła również, że białka wiążące RNA np. TIAR poprzez modulację selektywności translacji wpływają na dostosowanie komórek do danych warunków mikrośrodowiska i ich odpowiedź na terapię. Obserwacje te wskazują potencjalne cele dla nowych terapii (np. modyfikatorów regulacji potranskrypcyjnej) i mogą mieć istotne przełożenie praktyczne.

Podsumowując, prace będące przedmiotem osiągnięcia cechują się spójnością tematyczną, co za tym idzie mogą być traktowane jako cykl objęty wspólnym mianem dzieła. Ich przedmiot jest istotny z naukowego punktu widzenia. Wyniki badań opublikowanych w uznanych czasopismach naukowych, w sposób kompleksowy uzupełniają wiedzę na temat zmian w proteomie, które nie wynikają bezpośrednio z mutacji w genomie i ich znaczenia w progresji CML i rozwoju oporności na leczenie, zwłaszcza w kontekście interakcji z mikrośrodowiskiem szpiku. Istotna część dorobku powstała w ramach realizowanych staży zagranicznych co wypełnia wymogi art.219 pkt. 3 ustawy Ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z dnia 20 lipca 2018 roku. Podsumowując należy stwierdzić, że uzyskane wyniki mają charakter nowatorski i stanowią znaczący wkład w rozwój nauki.

Mam jedynie uwagę dotyczącą używanego przez Habilitantkę nazewnictwa medycznego:

1. str. 8 „... w miarę progresji z chronicznej (CML-CP) do agresywnej fazy (CML-BC)”.... – poprawnie należałoby stwierdzić: w miarę progresji CML z fazy przewlekłej (CML-CP) do kryzy blastycznej (CML-BC).

### III. Ocena istotnej aktywności naukowej

Zgodnie z analizą bibliometryczną dorobku naukowego poza pracami wyszczególnionymi w cyklu publikacji stanowiącym "osiągnięcie naukowe", dr Paulina Podszywałow-Bartnicka jest autorem lub współautorem 20 prac pełnotekstowych, w tym 16 (IF - 111,3 pkt) opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora habilitowanego. Wiele z nich opublikowanych zostało w renomowanych czasopismach takich jak Blood, J. Clin Invest, Mol. Cancer Ther., Apoptosis. Dr Podszywałow-Bartnicka jest ponadto autorem 3 rozdziałów w monografiach.

Całkowita liczba cytowań (bez autocytowań) wynosi: 474 wg Web of Science a Index Hirsha wynosi 13 (wg WoS).

Powyższe osiągnięcia świadczą nie tylko o dużej aktywności naukowej dr Pauliny Podszywałow-Bartnickiej ale również potwierdzają samodzielność kreowania projektów naukowych z wykorzystaniem nowoczesnych technologii badawczych, dogłębną i krytyczną analizą wyników. Dotyczy to zarówno badań doświadczalnych, prowadzonych w ramach jednego ośrodka, jak i we współpracy wieloośrodkowej. Umiejętność realizacji tych badań jest cechą wyróżniającą, wskazującą na zdolność organizowania zespołów badawczych i skutecznego koordynowania ich pracy.

### IV. Inne aktywności i osiągnięcia

Dr Paulina Podszywałow-Bartnicka jest zaangażowana w działalność dydaktyczną. Prowadziła seminaria i szkolenia w miejscu pracy i w Yale University School of Medicine. Organizowała liczne kursy i warsztaty z cytometrii przepływowej. Sprawowała opiekę merytoryczną nad doktorantami. Jest również laureatką trzech nagród za osiągnięcia naukowe.

### V. Wniosek końcowy

Całokształt działalności naukowej i dotychczasowe dokonania dr n. biol. Pauliny Podszywałow-Bartnickiej wskazują, że jest Ona w pełni ukształtowanym, samodzielnym badaczem. Osiągnięcie naukowe powstałe w ramach współpracy międzyośrodkowej i staży w uczelniach zagranicznych oceniam bardzo wysoko. Pozostałe prace wchodzące w skład dorobku naukowego również zasługują na uznanie i świadczą o konsekwencji oraz dojrzałości naukowej Kandydatki.



Na podstawie oceny dotychczasowego dorobku naukowego, osiągnięć dydaktycznych i organizacyjnych oraz oceny osiągnięcia naukowego. pt. „**Regulacja i znaczenie zmian w proteomie komórek przewlekłej białaczki szpikowej w progresji nowotworu i oporności na terapię w mikrośrodowisku szpiku**” stwierdzam, że spełniają one warunki określone w art. 219 ust.1 i 2 Ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z dnia 20 lipca 2018 roku (Dz. U. z 2021 r. poz.478 z późn. zm.) do nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk **ścisłych i przyrodniczych** w dyscyplinie **nauki biologiczne**.

W związku z powyższym, mam zaszczyt przedstawić Radzie Naukowej Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie wniosek o dopuszczenie dr n. biol. **Pauliny Podszywałow-Bartnickiej** do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Z poważaniem