



Warszawa, 25.06.2025

Dr hab. Anna Marusiak
Laboratorium Molekularnej OnkoSygnalizacji
IMol Polska Akademia Nauk
ul. M. Flisa 6
02-247 Warszawa
Email: a.marusiak@imol.institute

Recenzja osiągnięcia naukowego zatytułowanego „Rola hipoksji w biologii nowotworów i oporności na terapie” oraz ocena działalności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej dr Katarzyny Leszczyńskiej w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauk biologicznych

Przedłożone do oceny materiały są kompletne i obejmują wniosek przewodni, autoreferat (w języku polskim i angielskim), wykaz osiągnięć (również w obu językach), deklaracje współautorów oraz dyplom potwierdzający uzyskanie stopnia doktora. Autoreferat zawiera informacje dotyczące przebiegu kariery naukowej, szczegółowy opis osiągnięć naukowych zgodny z wymogami ustawowymi, opis aktywności naukowej oraz przegląd literatury, a także wykaz projektów badawczych, w których Kandydatka uczestniczyła. Uwzględniono również informacje na temat dorobku dydaktycznego, organizacyjnego oraz działań popularyzatorskich. Dr Katarzyna Leszczyńska nie ubiegała się dotychczas o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Przedstawienie podstawowych danych o Kandydatce:

Dr Katarzyna Leszczyńska ukończyła studia na kierunku biotechnologia na Politechnice Wrocławskiej, uzyskując w 2006 roku tytuł magistra inżyniera pod opieką dr hab. Wojciecha Gorczyca. W latach 2006–2007 pracowała jako stażystka w firmie *Chembiotech Laboratories Ltd* w Birmingham. Następnie rozpoczęła studia doktorskie i w 2011 roku uzyskała stopień doktora nauk biologicznych w Instytucie Badań Biomedycznych (*Institute of Biomedical Research*), na Uniwersytecie w Birmingham (Wielka Brytania), pod opieką naukową prof. Victorii Heath oraz prof. Roya Bicknella. Tematem rozprawy doktorskiej były „Szlaki sygnalizacyjne i funkcje RhoJ – małej GTP-azy z rodziny białek Rho w komórkach śródbłonna”.

Po uzyskaniu stopnia doktora, w 2011 roku, przez dziewięć miesięcy była zatrudniona jako specjalista (post-doc) w Laboratorium Regulacji Transkrypcji Rozwoju Ssaków na Uniwersytecie Oksfordzkim, pod kierunkiem prof. Elizabeth Robertson. W latach 2011–2018 pracowała jako post-doc w Laboratorium Hipoksji Nowotworów w *CRUK/MRC Oxford Institute for Radiation Oncology, Department of Oncology*, Uniwersytet Oksfordzki, pod kierunkiem prof. Esther Hammond.

W styczniu 2019 roku dr Leszczyńska powróciła do Polski i rozpoczęła pracę w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie – najpierw jako post-doc, a następnie jako adiunkt w Laboratorium Neurobiologii Molekularnej, kierowanym przez prof. Bożenę Kamińską-Kaczmarek. Od lutego 2025 roku dr Katarzyna Leszczyńska kieruje niezależną Pracownią Hipoksji i Epigenomiki Nowotworów w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN.

Przedstawienie informacji o ocenianych osiągnięciach naukowych:

Dr Katarzyna Leszczyńska wyróżnia się **znaczącą aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej instytucji, zarówno krajowej, jak i zagranicznej**. Pracowała naukowo na Uniwersytecie w Birmingham i Uniwersytecie Oksfordzkim w Wielkiej Brytanii oraz w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie.

W ramach rozprawy habilitacyjnej, zatytułowanej „Rola hipoksji w biologii nowotworów i oporności na terapie”, zgłoszono cykl siedmiu publikacji zbliżonych tematycznie, w tym sześć oryginalnych artykułów naukowych opublikowanych w latach 2015–2023 w czasopismach o zasięgu międzynarodowym oraz jeden rozdział w książce opublikowany w roku 2015. Analiza bibliometryczna, przygotowana przez Habilitantkę na podstawie bazy Web of Science, wskazuje, że sumarycznym Impact Factor cyklu wynosi 49,529, natomiast sumaryczny Impact Factor 5-letni w roku 2024 wynosi 54,9. Łączna liczba punktów MNiSW przyznanych za cykl wynosi 960. Liczba cytowań dla sześciu artykułów wchodzących w cykl wynosi 297. Indeks Hirscha dr Leszczyńskiej według bazy WoS wynosi 15 (z dnia 9.01.2025).

W czterech publikacjach doświadczalnych stanowiących osiągnięcie naukowe dr Katarzyna Leszczyńska występuje jako pierwszy autor, w jednej jako drugi, a w jednej jako trzeci autor. W pracy opublikowanej w *Molecular Oncology* pełniła również rolę autora korespondencyjnego. **Indywidualny wkład habilitantki w powstanie poszczególnych publikacji został jasno określony i jednoznacznie potwierdza jej wiodącą rolę w większości z nich**. Dodatkowo, do dokumentacji dołączono oświadczenia współautorów. Artykuły wchodzące w skład cyklu publikacyjnego zostały opublikowane w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, takich jak: *Journal of Clinical Investigation, Oncogene, Scientific Reports, Radiotherapy and Oncology, Molecular Cell* oraz *Molecular Oncology*.

Głównym celem badań stanowiących podstawę osiągnięcia habilitacyjnego dr Katarzyny Leszczyńskiej było kompleksowe **zbadanie roli hipoksji w biologii nowotworów oraz mechanizmach oporności na terapie przeciwnowotworowe**. Niedotlenienie guza wpływa na agresywność choroby, skuteczność terapii oraz oporność komórek nowotworowych na leczenie, co czyni hipoksję jednym z kluczowych celów badawczych w onkologii. Zrozumienie mechanizmów odpowiedzialnych za te procesy stanowi zatem istotny kierunek badań w dziedzinie biologii nowotworów. Osiągnięcie naukowe zaprezentowane przez dr Leszczyńską obejmuje badania, które znacząco pogłębiły wiedzę na temat odpowiedzi komórek nowotworowych na hipoksję, zwłaszcza w kontekście terapii onkologicznej.

W pierwszej ze swoich prac Habilitantka przeanalizowała ekspresję genów indukowanych przez p53 w warunkach hipoksji, a następnie określiła biologiczne konsekwencje aktywności tego białka. Artykuł pt. "*Hypoxia-induced p53 modulates both apoptosis and radiosensitivity via AKT*", opublikowany w *Journal of Clinical Investigation* (2015), opisuje, jak p53 w warunkach hipoksji reguluje ekspresję genów takich jak *PHLDA3* i *INPP5D*, będących inhibitorami szlaku AKT. To odkrycie doprowadziła do przetestowania inhibitora AKT (MK-2206) w nowotworach z nieaktywnym p53, w celu indukcji apoptozy i uwrażliwienia na radioterapię. Otrzymane wyniki sugerują, że interakcja pomiędzy p53 a szlakiem AKT w warunkach hipoksji może być obiecującym celem terapeutycznych. Publikacja ta, bardzo dobrze cytowana (107 cytowań), stanowi ważny wkład w zrozumienie mechanizmów oporności nowotworów na radioterapię.

Uzupełnieniem badań nad mechanizmami apoptozy zależnej od p53 w warunkach hipoksji była kolejna, interesująca publikacja w czasopiśmie *Oncogene* (2016), w której Habilitantka jest drugim autorem. Praca ta pokazuje, w jaki sposób modyfikacje epigenetyczne wpływają na aktywność p53 w warunkach niedotlenienia. Autorzy wykazali, że w warunkach silnej hipoksji dochodzi do zwiększenia poziomu trimetylacji histonu H3 na lizynie 9 (H3K9me3), co prowadzi do represji genu *APAK*. Represja ta, zależna od metylotransferazy SETDB1, nasilająca apoptozę zależną od p53, może być istotna z punktu widzenia terapii przeciwnowotworowej. Co istotne, Habilitantka wykazała, że farmakologiczne zwiększenie poziomu H3K9me3 poprzez inhibicję demetylaz z rodziny JMJD2 wywołuje podobny efekt. Dr Leszczyńska i współautorzy przeanalizowali również próbki raka jelita grubego, wykazując, że wysoki poziom ekspresji *APAK* koreluje z gorszym rokowaniem, co podkreśla kliniczne znaczenie tej osi regulacyjnej.

Kolejne badania dr Leszczyńskiej miały wyraźny wymiar translacyjny. Jej prace nad zastosowaniem inhibitora ATR (VX-970, berzosertib) w leczeniu raka przełyku doprowadziły do rozpoczęcia I fazy badania klinicznego. Szereg doświadczeń przeprowadzonych przez dr Leszczyńską, zarówno *in vitro*, jak i w modelu mysiego raka przełyku, wykazał, że połączenie VX-970 z chemioterapią opartą na pochodnych platyny oraz radioterapią znacząco zwiększało śmiertelność komórek nowotworowych, zarówno w warunkach normoksji, jak i hipoksji. Dr Leszczyńska jest pierwszym autorem opisanych badań, opublikowanych w *Radiotherapy and Oncology* (2016). Podkreślić należy, że tego typu prace doskonale ilustrują realny wpływ badań podstawowych na rozwój nowoczesnych terapii przeciwnowotworowych. Pokazują, jak mechanistyczne zrozumienie procesów molekularnych może przełożyć się na konkretne strategie terapeutyczne wdrażane w praktyce klinicznej, oferując nowe możliwości leczenia pacjentów z nowotworami o złym rokowaniu.

Następny etap badań Habilitantki obejmował analizę mechanizmów adaptacyjnych komórek nowotworowych w warunkach hipoksji, których molekularne podstawy do tej pory pozostawały nieznane. Artykuł opublikowany w *Scientific Reports* (2016) pt. „*Mechanisms and consequences of ATMIN repression in hypoxic conditions: roles for p53 and HIF-1*”, którego pierwszym autorem jest dr Leszczyńska, analizuje wpływ hipoksji na ekspresję białka ATMIN, czyli kluczowego czynnika w aktywacji ATM w odpowiedzi na stres replikacyjny. Badania wykazały, że w warunkach niedotlenienia poziom ATMIN ulega obniżeniu w sposób zależny od czynników transkrypcyjnych p53 i HIF-1 α . Co istotne, mimo spadku poziomu ATMIN, nie zaobserwowano wpływu na aktywację ATM, co

sugerowało, że ATMIN nie jest istotny w aktywacji ATM w warunkach hipoksji. Dodatkowym elementem pracy było pokazanie, że represja ATMIN prowadzi do obniżenia ekspresji genu *DYNLL1*, a także wpływa na procesy naprawy DNA. Analiza danych klinicznych potwierdziła znaczenie tej osi regulacyjnej w nowotworach.

Dalsze badania dotyczące adaptacji komórek nowotworowych do hipoksji doprowadziły do odkrycia nowego mechanizmu regulującego funkcję enzymu reduktazy rybonukleotydowej (RNR). Wykazano, że w warunkach niedotlenienia dochodzi do zmiany składu podjednostek RNR, a mianowicie do zastąpienia podjednostki RRM2 przez RRM2B. Taka zamiana umożliwia kontynuację syntezy DNA i przeżycie komórek nowotworowych. Publikacja ta w klarowny sposób przedstawia molekularne podstawy adaptacji nowotworów do hipoksji, a jednocześnie ma istotne implikacje translacyjne. Habilitantka wykazała, że zablokowanie RRM2B prowadzi do zwiększonej śmierci komórek i ich wrażliwości na promieniowanie, co sugeruje, że RRM2B może być obiecującym celem terapeutycznym w leczeniu nowotworów opornych na standardowe terapie. Dr Leszczyńska była odpowiedzialna za część eksperymentów przeprowadzonych w modelu mysim, co stanowiło istotny wkład w realizację projektu badawczego i powstanie publikacji. Praca została opublikowana w *Molecular Cell* (2017), a dr Leszczyńska jest trzecim autorem tego artykułu.

W 2019 roku dr Leszczyńska powróciła do Polski i kontynuowała badania w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie. Prace badawcze zostały przeprowadzone w ramach grantu OPUS17 Narodowego Centrum Nauki, którego kierownikiem była dr Leszczyńska. Głównym celem projektu było zbadanie wpływu hipoksji na przeprogramowanie chromatyny. Habilitantka przedstawia wyjątkowo interesującą pracę, wyjaśniającą mechanizmy zahamowania ekspresji genów w warunkach hipoksji na poziomie regulacji dostępności chromatyny. Dr Leszczyńska pokazuje, że zmiany te są zależne od stężenia tlenu. Badania koncentrowały się na białku DDX5, helikazie RNA, odgrywającej istotną rolę w utrzymaniu stabilności genomu. Wykazano, że hipoksja prowadzi do zmniejszenia dostępności chromatyny w rejonie genu *DDX5*, co skutkuje obniżeniem jego transkrypcji. Dodatkowo stwierdzono, że niedotlenienie wywołuje posttranslacyjne modyfikacje DDX5, prowadzące do jego degradacji. Opisany mechanizm stanowi adaptacyjną odpowiedź komórki na stres hipoksyjny, mającą na celu ochronę integralności genomu. Wyniki badań, które zostały opublikowane w *Molecular Oncology* (2023), wnoszą istotny wkład w zrozumienie regulacji ekspresji genów oraz mechanizmów utrzymania stabilności genomu w warunkach hipoksji. **Jest to bardzo kompleksowa, mechanistyczna praca, która stanowi bazę dla dalszego rozwoju niezależnej grupy badawczej dr Leszczyńskiej.** Dr Leszczyńska jest pierwszym i korespondencyjnym autorem pracy.

Cykl publikacji doświadczalnych uzupełnia rozdział książkowy poświęcony strategii wykorzystania inhibitorów PARP do celowanego oddziaływania na komórki nowotworowe znajdujące się w warunkach hipoksji. Habilitantka, wspólnie z współautorami, przedstawiła literaturowe dowody na to, że hipoksja osłabia mechanizmy naprawy DNA, co zwiększa wrażliwość komórek nowotworowych na blokadę PARP i może stanowić podstawę dla bardziej skutecznych strategii terapeutycznych. Rozdział książkowy został opublikowany w wydawnictwie *Springer Publishing Company* (2015) w książce „Inhibitory PARP w leczeniu raka”.

Podsumowując, prace zaprezentowane jako osiągnięcie naukowe tworzą przemyślaną i koncepcyjnie spójną całość. Wnoszą **istotny wkład w rozwój nauk ścisłych i przyrodniczych, a także nauk medycznych i nauk o zdrowiu**, dostarczając nowych i ważnych informacji dotyczących mechanizmów regulujących hipoksję w nowotworach oraz ich odpowiedzi na leczenie. Co istotne, przedstawione wyniki mają potencjalnie duże znaczenie kliniczne.

Oprócz przedstawionych powyżej badań, Habilitantka uczestniczyła także w wielu innych projektach badawczych. Na szczególne podkreślenie zasługuje jej aktywny udział w powstaniu kilkunastu artykułów naukowych podczas stażu na Uniwersytecie Oksfordzkim dotyczących tematyki hipoksji w nowotworach. W okresie pracy naukowej w Polsce dr Leszczyńska rozwinęła swój warsztat badawczy, koncentrując się m.in. na epigenetyce nowotworów. Jest pierwszą oraz korespondencyjną autorką kolejnych publikacji, w których w rzetelny sposób opisuje mechanizmy mogące zwiększać wrażliwość glejaków pediatricznych na radioterapię. Całościowo, dr Leszczyńska jest autorką trzech rozdziałów w książkach, z których jeden wchodzi w skład cyklu publikacyjnego, a jeden został opublikowany jeszcze przed uzyskaniem stopnia doktora. Jest również autorką 20 artykułów naukowych (w tym jednego artykułu przeglądowego) opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora, z czego sześć wchodzi w skład cyklu habilitacyjnego, oraz dwóch artykułów (w tym jednej pracy przeglądowej) opublikowanych przed uzyskaniem doktoratu. Dr Leszczyńska pełniła rolę autora korespondencyjnego w trzech publikacjach. Zbiorczy Impact Factor wszystkich publikacji wynosi 161,736. Według danych z bazy Web of Science, liczba cytowań (bez autocytowań) wynosi 820. Sumaryczna liczba punktów MNiSW dla wszystkich publikacji wynosi 3130.

Dr Leszczyńska zdobyła liczne nagrody, w tym wyróżnienia za prezentacje ustne i plakatowe na konferencjach i sympozjach naukowych. Otrzymała prestiżową nagrodę „*Award of Excellence*” przyznaną przez Wydział Onkologii Uniwersytetu Oksfordzkiego, a także nagrody stypendialne m.in. od *British Association for Cancer Research (BACR)*, Uniwersytetu w Birmingham oraz *Gordon Research Conference*. Imponujący jest również jej dorobek w zakresie wystąpień konferencyjnych, zarówno na forum krajowym, jak i międzynarodowym. Habilitantka jest także zapraszana jako prelegentka na wykłady i seminaria.

Dr Leszczyńska posiada istotne doświadczenie w pozyskiwaniu grantów badawczych. Pełni funkcję współkierowniczki prestiżowego projektu HORIZON-MISS-2023-CANCER-01 realizowanego w ramach programu Horizon Europe. Niedawno uzyskała finansowanie na utworzenie niezależnej Pracowni Hipoksji i Epigenomiki Nowotworów w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie. Kierowała grantem OPUS17 finansowanym przez Narodowe Centrum Nauki, a także była wykonawczynią w kilku innych projektach realizowanych w Polsce i Wielkiej Brytanii. Kierowała również grantem w ramach programu *Returning Carers' Fund* finansowanym przez Uniwersytet Oksfordzki.

Osiągnięcia w działalności dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzatorskiej:

Dr Leszczyńska posiada bogate doświadczenie dydaktyczne. Pełni funkcję promotorki pomocniczej dwóch doktorantów oraz promotorki głównej magistrantów, a także mentorki stażystów podoktorskich w Instytucie Nenckiego. Podczas stażu na Uniwersytecie Oksfordzkim była

współpromotorką studentów oraz prowadziła wykłady, ćwiczenia laboratoryjne i zajęcia typu „journal club” w latach 2015–2019.

Habilitationka aktywnie uczestniczy w pracach komitetów oceniających i przyznających nagrody za najlepsze prezentacje plakatu i ustne podczas Sympozjum Doktorantów w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie. Zaangażowana jest również w działalność popularyzatorską, m.in. wielokrotnie udzielała wywiadów popularyzujących naukę oraz prowadziła seminaria dla uczniów szkół średnich.

Dr Leszczyńska ma także doświadczenie w organizacji wydarzeń naukowych, będąc członkinią komitetów organizacyjnych i naukowych konferencji, takich jak *Brain Tumors* (edycje 2022 i 2025), *Clinical Epigenetics International Conference* oraz *National Cancer Research Institute* (w latach 2018–2020). Jej aktywność dydaktyczną oceniam jako znaczącą i bardzo pozytywną.

Podsumowanie i wniosek końcowy:

Podsumowując, na podstawie otrzymanej dokumentacji, **całokształt osiągnięć naukowych dr Katarzyny Leszczyńskiej oceniam jako wybitny**. Habilitationka wykazała się znaczną aktywnością naukową, realizowaną w kilku jednostkach badawczych w kraju i za granicą, a jej dorobek naukowy jest bez wątpienia imponujący, czego wyrazem jest ranga czasopism, w których opublikowano wyniki badań. Prowadziła badania o wysokiej jakości, wnoszące istotny wkład w rozwój onkologii molekularnej. Obejmują one pionierskie i szeroko cytowane publikacje, dotyczące molekularnych mechanizmów hipoksji i jej roli w odpowiedzi na leczenie, a także zagadnień o wyraźnym potencjale translacyjnym, jak w przypadku prac nad zastosowaniem inhibitorów ATR w terapii raka przełyku. Badania dr Leszczyńskiej zostały przeprowadzone z wykorzystaniem szerokiego spektrum nowoczesnych metod i modeli badawczych.

Całościowy dorobek dr Katarzyny Leszczyńskiej stanowi istotny wkład w rozwój nauki i w pełni spełnia wymogi określone w art. 219 ust. 1 pkt 2 i 3 ustawy *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r.*, jakie stawiane są kandydatom do stopnia doktora habilitowanego. **Wobec powyższego rekomenduję Radzie Naukowej Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN przyznanie dr Katarzynie Leszczyńskiej stopnia doktora habilitowanego.** Jednocześnie, ze względu na wyjątkowo wysoko oceniony dorobek naukowy, udokumentowany prestiżowymi publikacjami, aktywność w środowisku międzynarodowym oraz mobilność naukową, postuluje o zgłoszenie dr Katarzyny Leszczyńskiej do stosownej nagrody za osiągnięcia habilitacyjne.