



UNIVERSITY
OF WARSAW

CeNT CENTRE
OF NEW
TECHNOLOGIES

Warszawa, 7.07.2025

dr hab. Agnieszka Kobielać, Prof. uczelni
Kierownik Laboratorium Biologii Molekularnej Nowotworów
Centrum Nowych Technologii,
Uniwersytetu Warszawskiego

**Recenzja osiągnięcia naukowego na podstawie cyklu prac pt.
„Rola hipoksji w biologii nowotworów i oporności na terapię”
oraz ocena całokształtu dorobku naukowego w postępowaniu habilitacyjnym
dr Katarzyny Leszczyńskiej**

Stosownie do pisma Przewodniczącej Rady Naukowej Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN z dnia 8 maja 2025 r. o powołaniu mnie na recenzenta w postępowaniu habilitacyjnym dr Katarzyny Leszczyńskiej przedkładam moją opinię na temat Jej osiągnięć i aktywności naukowej oraz przebiegu pracy zawodowej i dydaktycznej. Swoją opinię opieram na przedłożonych mi dokumentach, w skład których wchodził wykaz najważniejszych osiągnięć naukowych Habilitantki będących podstawą do rozpoczęcia tego przewodu habilitacyjnego oraz autoreferat i deklaracje współautorów.

Przebieg kariery zawodowej

Dr Katarzyna Leszczyńska jest absolwentką Politechniki Wrocławskiej, na kierunku biotechnologia. Po magisterium, rozpoczęła studia doktoranckie w Institute of Biomedical Research, School of Immunity and Infection, College of Medical and Dental Sciences, na Uniwersytecie w Birmingham w Wielkiej Brytanii. W 2011 roku na tymże Uniwersytecie w Birmingham uzyskała stopień doktora nauk ścisłych, na podstawie rozprawy doktorskiej zatytułowanej „Szlaki sygnalizacyjne i funkcje RhoJ - małej GTPazy z rodziny białek Rho w komórkach śródbłónka”. Praca wykonana była pod opieką Prof. Victorii L. Heath oraz Prof. Roya Bicknella. Po doktoracie dr Katarzyna Leszczyńska rozpoczęła staż podoktorancki w laboratorium Regulacji Transkrypcji Rozwoju Ssaków pod kierownictwem prof. Elizabeth

Robertson w Sir William Dunn School of Pathology, Uniwersytet w Oxford (Styczeń - Wrzesień 2011) a następnie w laboratorium Hipoksji Nowotworów pod kierownictwem Prof. Ester Hammond w CRUK/MRC Oxford Institute for Radiation Oncology, Department of Oncology, Uniwersytet w Oxford (Wrzesień 2011 – Grudzień 2018). Od Stycznia 2019 roku jest pracownikiem Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego Polskiej Akademii Nauk w Warszawie, początkowo jako postdok w laboratorium Neurobiologii Molekularnej, którego kierownikiem jest Prof. Bożena Kamińska-Kaczmarek, a następnie jako adiunkt w tym laboratorium. Od lutego 2025 roku dr Katarzyna Leszczyńska jest Kierownikiem niezależnej Pracowni Hipoksji i Epigenomiki Nowotworów w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego Polskiej Akademii Nauk w Warszawie.

Ocena cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe będące podstawą do wnioskowania o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego

Otrzymane przeze mnie materiały: autoreferat oraz wykaz najważniejszych osiągnięć naukowych stanowiące podstawę postępowania habilitacyjnego (o których mowa w art.219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku, prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz.478 z późn. zm.)), według mojej oceny spełniają wymogi formalne określone w Ustawie.

Na osiągnięcie naukowe dr Katarzyny Leszczyńskiej pt. „Rola hipoksji w biologii nowotworów i oporności na terapie” składa się 7 publikacji w tym 6 publikacji doświadczalnych i 1 rozdział w książce (publikacja przeglądowa). W pięciu pracach jest ona pierwszym autorem, w jednej z nich drugim, w jednej z nich trzecim autorem. W jednej z prac dr Katarzyna Leszczyńska jest autorem korespondencyjnym. Wiodąca rola w powstaniu wszystkich tych prac potwierdzona jest zarówno jej oświadczeniem, jak i oświadczeniami współautorów. Prace wchodzące w skład osiągnięcia habilitacyjnego dr Katarzyny Leszczyńskiej zostały opublikowane w latach 2015-2023. Łączna wartość współczynnika oddziaływania IF dla czasopism, w których zostały opublikowane te prace wynosi w roku opublikowania 49.529 (łączna liczba punktów MNiSW to 960). Wymienione prace cytowane były 297 razy.

Zagadnienia związane z hipoksją w guzach nowotworowych i jej wpływem na skuteczność terapii onkologicznych stanowią aktualny i intensywnie rozwijany obszar badań. Prace kandydatki wnoszą istotny wkład w zrozumienie molekularnych mechanizmów regulacji komórkowej w warunkach niedotlenienia oraz ich konsekwencji terapeutycznych. Praca po-

doktorska dr Leszczyńskiej cechuje się wyjątkową dokładnością, interdyscyplinarnością i znaczącym wkładem w rozwój onkologii molekularnej, zwłaszcza w kontekście hipoksji nowotworowej. Badania prowadzone zarówno w prestiżowym Uniwersytecie Oksfordzkim, jak i po powrocie do Polski w Instytucie Nenckiego, zaowocowały publikacjami w renomowanych czasopismach naukowych (m.in. *Journal of Clinical Investigation*, *Molecular Cell*, *Oncogene*, *Radiotherapy and Oncology*, *Molecular Oncology*) oraz realnym przełożeniem wyników badań na praktykę kliniczną (np. rozpoczęcie badań klinicznych I fazy). Dr Leszczyńska wyróżnia się samodzielnością badawczą, innowacyjnością w podejściu do terapii przeciwnowotworowych oraz umiejętnością łączenia mechanizmów molekularnych z potencjałem translacyjnym.

Celem pracy po-doktorskiej dr Leszczyńskiej było scharakteryzowanie odpowiedzi komórkowej na hipoksję radiobiologiczną, z zamiarem identyfikacji mechanizmów, które można wykorzystać terapeutycznie. Skupiła się na czterech głównych aspektach: stresie replikacyjnym indukowanym hipoksją, mechanizmach apoptozy zależnych od aktywacji p53, zmianach w strukturze chromatyny, oraz strategiach terapeutycznych celujących w niedotlenione obszary guzów. W trakcie badań w Oxfordzie zidentyfikowała nowy zestaw genów aktywowanych przez p53 w warunkach hipoksji (m.in. *PHLDA3*, *INPP5D*), odmiennych od klasycznych genów takich jak *PUMA* czy *BAX*. Ich ekspresja lepiej odzwierciedlała status p53 i korelowała z rokowaniem u pacjentek z rakiem piersi. Habilitantka wykazała następnie, że geny te hamują szlak AKT, a farmakologiczne zahamowanie AKT (przy użyciu MK-2206) zwiększało apoptozę w niedotlenionych nowotworach pozbawionych funkcjonalnego p53 i poprawiało skuteczność radioterapii – co potwierdziła w modelach *in vivo*.

W kolejnych badaniach dr Leszczyńska wykazała, że hipoksja represjonuje gen *APAK*, negatywny regulator p53, poprzez wzbogacenie heterochromatyny (H3K9me3). Zmniejszenie ekspresji *APAK* nasilało apoptozę zależną od p53. Odkrycie to opublikowano w czasopiśmie *Oncogene*.

Jako pierwsza autorka rozdziału/pracy przeglądowej, podsumowała rozwijającą się koncepcję „kontekstowej letalności syntetycznej”, w której hipoksja tworzy kontekst polepszający leczenie przeciwnowotworowe, czyli wykorzystania jej jako warunku sprzyjającego terapii celowanej, np. inhibitorami PARP.

W badaniach nad rakiem przełyku potwierdziła skuteczność inhibitora ATR (VX-970/Berzosertib) w połączeniu z radioterapią lub chemioterapią. W rezultacie, praca (Leszczyńska i in., Radiother Oncol 2016) dostarczyła dowodów przedklinicznych i wsparła rozpoczęcie I fazy badania klinicznego w Oksfordzie, dotyczącego bezpieczeństwa zwiększenia dawki (CHARIOT); które łączyło inhibitor A TR VX-970 z chemio-radioterapią w leczeniu raka przełyku. Niedawno opublikowane wyniki tego badania klinicznego, zachęcają do rozpoczęcia badań klinicznych II fazy u pacjentów z rakiem przełyku.

W kolejnej pracy Habilitantka skupiła się na potencjale hipoksji jako siły represyjnej, która wyłącza określone mechanizmy, aby umożliwić adaptację do trudnych warunków. Wykazała, że jednym z takich mechanizmów jest represja białka ATMIN (z ang. interaktor ATM (Ataxia-telangiectasia mutated). Następnie odkryła, że hipoksja powoduje degradację białka ATMIN, co osłabia naprawę DNA przez szlak BER i tłumi ekspresję genu DYNLL1. Wykazała, że ta represja ma znaczenie funkcjonalne i może wpływać na wrażliwość, na niektóre cytostatyki (np. MMS).

W kolejnym projekcie badała, jak w warunkach hipoksji utrzymywana jest minimalna replikacja DNA. Odkryła, że podjednostka RRM2 w enzymie RNR jest zastępowana przez RRM2B (p53R2), która lepiej funkcjonuje przy niskim poziomie tlenu. Wykazała, że utrata RRM2B zwiększa apoptozę w niedotlenionych obszarach guza i poprawia odpowiedź na radioterapię, wyniki te zostały opublikowane w Molecular Cell.

Po powrocie do Polski, w Instytucie Nenckiego, dr Leszczyńska skoncentrowała się na epigenetycznych skutkach hipoksji. W badaniu z użyciem ATAC-seq wykazała, że hipoksja prowadzi do zamykania chromatyny w rejonach promotorowych genów zaangażowanych w naprawę DNA, obróbkę RNA i kontrolę pętli R. Skupiając się na genie DDX5, wykazała, że jego represja – zarówno na poziomie chromatyny, jak i białka – przeciwdziała nadmiernemu stresowi replikacyjnemu w hipoksji. Praca ta została opublikowana w Molecular Oncology.

Podsumowując, badania dr Leszczyńskiej wykazały, że hipoksja nie tylko modyfikuje działanie kluczowych szlaków (np. p53, AKT, ATR), ale również kształtuje epigenom i wpływa na plastyczność komórek nowotworowych. Zidentyfikowane przez nią mechanizmy otwierają nowe możliwości terapeutyczne – od uwrażliwienia komórek nowotworowych na radioterapię, po wykorzystanie hipoksji w terapii celowanej. Obecnie dr Leszczyńska rozwija niezależną

grupę badawczą zajmującą się wpływem niedotlenienia na strukturę chromatyny i stabilność genomu.

Ocena pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Pozostały dorobek naukowy, to jest niewchodzący w skład osiągnięcia naukowego, to kilkanaście prac opublikowanych w renomowanych czasopismach. Kandydatka opublikowała łącznie 22 prace naukowe, a jej łączny Impact Factor 5-cioletni dla wszystkich publikacji w roku 2024 wynosił 182,112 natomiast liczba cytowani według bazy WoS bez autocytowań wynosił 820.

Dr Leszczyńska kierowała projektami NCN oraz współ-kierowała grantem "Early Stage Career Researcher Development Fund" Cancer Research UK (CRUK) Oxford Centre na badania wstępne w temacie "Hypoxia-activated p53-dependent targets and their role in stem cells" realizowanym na Uniwersytecie w Oxfordzie. Była również wykonawcą w grantach międzynarodowych (np. Horizon 2020), co świadczy o jej aktywności projektowej. Otrzymała również finansowanie na stworzenie niezależnej Pracowni Hipoksji i Epigenomiki Nowotworów w ramach konkursu na pozycję kierownika nowej pracowni w Instytucie Nenckiego w Warszawie.

Pani doktor Katarzyna Leszczyńska odbyła roczny staż w Chembiotech Laboratories Ltd, w Birmingham finansowany przez Leonardo da Vinci grant z Unii Europejskiej. Kandydatka posiada zatem zróżnicowane doświadczenie zawodowe.

Dr Leszczyńska prezentowała swoje osiągnięcia naukowe na wielu konferencjach międzynarodowych (np. EACR, EMBO, Oxford Cancer Research Center Symposia), a jej prace były cytowane w prestiżowych przeglądach dotyczących biologii nowotworów i hipoksji. Otrzymała wiele nagród w tym: nagrodę "Award of Excellence" przyznaną przez Wydział Onkologii Uniwersytetu Oxfordzkiego za szczególne osiągnięcia w pracy, stypendium Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Rakiem (EACR) i drugie miejsce w konkursie „GRK Young Investigator Award” podczas konferencji "Radiation Biology & Cancer Conference", Essen, Niemcy. Recenzowała manuskrypty naukowe dla czasopism międzynarodowych takich jak Cancer Letters, Molecular Cancer Research, Molecular Oncology czy Scientific Reports. Udzielała się również organizacyjnie, tu należy podkreślić jej rolę jako członka komitetów organizacyjnych wielu konferencji naukowych oraz jej członkostwo w towarzystwach naukowych.

Ocena dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej habilitantki

Dorobek dydaktyczny Habilitantki to zaangażowanie w prowadzenie wykładów dla studentów na Wydziale Fizjologii, Anatomii i Genetyki Uniwersytetu w Oxfordzie w tematyce: Wprowadzenie do Nowotworów; wykładów na szkoleniu z platformy Oncomine oraz prowadzenie wykładów i ćwiczeń w ramach „journal club” na studiach magisterskich na Uniwersytecie w Oxfordzie. Dr Leszczyńska sprawowała również opiekę nad magistrantami zarówno na Uniwersytecie w Oxfordzie jak również w Instytucie Nenckiego, jako współ-promotorka.

Na szczególną uwagę zasługuje również dorobek Habilitantki w popularyzacji nauki, jak wywiad udzielony w Polskim Radiu 1, 26 lutego 2024 podczas programu z serii "Ludzie Nauki" prowadzonego przez Krzysztofa Michalskiego ("Eureka") o tytule: "Leczenie glejaka. Czy projekt HIT-GLIO przyniesie przełom?" oraz liczne wykłady dla młodzieży szkolnej. Habilitantka brała również udział w biegu "Oxford 1 OK run" wiosną oraz półmaratonu "Oxford Half Marathon" jesienią 2015 roku w Oxfordzie, połączonych z wydarzeniem edukacyjnym oraz zbiórką pieniędzy dla Cancer Research UK (CRUK) a w 2014, brała udział w wydarzeniu sportowym "Relay for Life" w Oxfordzie, połączonym z wydarzeniem edukacyjnym oraz zbiórką pieniędzy dla CRUK.

Podsumowanie oceny poszczególnych obszarów działalności

Na podstawie art. 219 ustawy, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, stopień doktora habilitowanego może być nadany osobie posiadającej stopień doktora, znaczący dorobek naukowy i wykazujący się samodzielnością w prowadzeniu badań. Na podstawie przedstawionego do oceny wniosku dr Katarzyny Leszczyńskiej o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego, stwierdzam, że dr Leszczyńska spełnia wszystkie te kryteria: jej dorobek naukowy jest obszerny, oryginalny i dobrze udokumentowany; osiągnięcie habilitacyjne stanowi wyraźny wkład w rozwój dyscypliny nauki biologicznej; kandydatka pełniła rolę kierownika projektów badawczych i aktywnie uczestniczyła w życiu naukowym w kraju i za granicą. Dorobek naukowy Kandydatki spełnia także w mojej ocenie wymagania merytoryczne takie jak bardzo wysoka jakość i oryginalność osiągnięcia naukowego, spójność tematyczna publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, zdecydowanie wiodąca rola Kandydatki w powstaniu tych prac, oraz opublikowanie ich w dobrych czasopismach międzynarodowych. W mojej ocenie, osiągnięcie naukowe dr Katarzyny Leszczyńskiej to cykl niezwykle ważnych z punktu klinicznego publikacji o wiodącej w swojej dziedzinie wartości

poznawczej i praktycznej, które są spójne tematycznie i przedstawiają istotny wkład w zrozumienie roli hipoksji w biologii nowotworów. Badania koncentrują się na funkcjonalnym znaczeniu niedotlenienia w mikrośrodkowisku nowotworowym oraz na molekularnych mechanizmach adaptacyjnych komórek rakowych. Kandydatka wykazała, że hipoksja wpływa na szereg procesów biologicznych, takich jak angiogeneza, metabolizm, proliferacja oraz odporność na leczenie.

Ponadto ścieżka kariery naukowej dr Katarzyny Leszczyńskiej przebiegała w prestiżowych ośrodkach badawczych, gdzie zdobyła bogate doświadczenie w prowadzeniu badań w dziedzinie biologii nowotworów. W swoim dorobku posiada liczne staże zagraniczne oraz współpracę z renomowanymi jednostkami badawczymi, co świadczy o jej aktywności i rozpoznawalności w środowisku międzynarodowym.

Biorąc pod uwagę przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe Pani Doktor jak również bardzo dobry pozostały dorobek naukowy, dydaktyczny i popularyzatorski oraz umiejętność nawiązywania kontaktów i współpracy z innymi grupami badawczymi oraz jej zaangażowanie w prowadzone badania naukowe, stwierdzam, że wyróżniająco spełnia ona wymagania stawiane kandydatom ubiegającym się o tytuł doktora habilitowanego określone w Ustawie zgodnie z art. 219. W związku z tym popieram wniosek o nadanie stopnia doktora habilitowanego dr Katarzynie Leszczyńskiej w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauk biologicznych i wnoszę o jej wyróżnienie stosowną nagrodą.



dr hab. Agnieszka Kobiela, Prof. uczelni