



Prof. dr hab. Aneta Koceva-Chyła
Katedra Biofizyki Medycznej
Instytut Biochemii i Biofizyki
ul. Pomorska 141/143 90-237 Łódź
Tel: +48 506 421 367
E-mail: aneta.koceva@biol.uni.lodz.pl

23 lipca, 2019 r.

OCENA

osiągnięć dr n. med. KATARZYNY LUBECKIEJ, adiunkta Zakładu Chemii Biomedycznej Katedry Biochemii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, w związku z postępowaniem habilitacyjnym, wszczętym na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna

1. Podstawa prawna i formalna opracowania recenzji

Recenzję przygotowano na podstawie:

- a) decyzji Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułów o powołanie mnie na recenzenta w postępowaniu habilitacyjnym dr n. med. Katarzyny Lubeckiej, przekazanej pismem Dziekana Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego z dnia 25 kwietnia 2019 roku,
- b) wskazania przez dr n. med. KATARZYNĘ LUBECKĄ osiągnięcia naukowego nt. *„Nowe skojarzenia klofarabiny z bioaktywnymi fitozwiązkami i epigenetyczne mechanizmy ich przeciwnowotworowego działania w ludzkich komórkach raka piersi”*, stanowiącego cykl 4 spójnych tematycznie prac oryginalnych i 1 pracy przeglądowej, opublikowanych w czasopiśmie z listy JCR,
- c) ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późniejszymi zmianami),
- d) rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora (Dz.U. z dnia 30 stycznia 2018 r, poz. 261).

2. Dokumentacja wniosku

Recenzję przygotowano w oparciu o następującą dokumentację:

- a) wniosek dr Katarzyny Lubeckiej do Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów z dnia 14 lutego 2019 r. o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauki medycznych w dyscyplinie biologia medyczna,
- b) kopia dyplomu doktorskiego potwierdzona za zgodność z oryginałem (nr dyplomu 120, wydany 18 lutego 2014 r. przez Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi) (**Załącznik 1**),
- c) autoreferat Wnioskodawcy w języku polskim (**Załącznik 2**) i angielskim (**Attachment 3**),
- d) wykaz dorobku naukowego (wykaz publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe, o którym mowa w art. 16 ust. 2 ustawy) oraz innych osiągnięć naukowych, dydaktycznych i organizacyjnych (**Załącznik 4**),
- e) oświadczenia współautorów publikacji, określające ich indywidualny wkład w publikacjach wchodzących w skład osiągnięcia naukowego (**Załącznik 5**),

- f) kopie publikacji naukowych wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, stanowiących podstawę wniosku o wszczęciu postępowania habilitacyjnego (**Załącznik 6**),
- g) analiza biometryczna publikacji (**Załącznik 7**),
- h) dane kontaktowe oraz kopia decyzji o zmianie nazwiska Wnioskodawcy (**Załącznik 8**).

Stwierdzam, że dostarczona dokumentacja jest kompletna i zgodna z zaleceniami Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułów. Od strony formalnej dokumentacja spełnia wszystkie kryteria wymagane do przeprowadzenia oceny merytorycznej osiągnięcia naukowego dr n. med. Katarzyny Lubeckiej nt. **„Nowe skojarzenia kłofarabiny z bioaktywnymi fitozwiązkami i epigenetyczne mechanizmy ich przeciwnowotworowego działania w ludzkich komórkach raka piersi”**, Jej aktywności naukowej i osiągnięć naukowo-badawczych, współpracy naukowej oraz dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego.

3. Przebieg kariery naukowej

Dr n. med. Katarzyna Lubecka ukończyła studia magisterskie na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Jako wyróżniająca się studentka realizowała indywidualny tok Studiów, ITS (2006–2009) i otrzymywała Stypendium JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi dla najlepszych studentów (2005–2009). Już w trakcie studiów wykazywała duże zainteresowanie pracą naukową uczestnicząc z dużym zaangażowaniem w badaniach Zakładu Chemii Biomedycznej UM w Łodzi oraz w konferencjach naukowych. Jako studentka otrzymała dwie nagrody za najlepszą prezentację posterową w sesji nauk podstawowych na międzynarodowych konferencjach dla studentów i młodych doktorów – XLVI (2008) i XLVII (2009) *All Polish and IV, V International Conference of Students and Junior Doctors „JUVENES PRO MEDICINA”*. W czasie studiów była członkiem Zarządu i Komisji Rewizyjnej Studenckiego Towarzystwa Naukowego, STN (2008–2009).

W 2009 roku obroniła z wyróżnieniem pracę magisterską nt. **„Rola kwasu foliowego w epigenetycznej regulacji aktywności genów”**, uzyskując tytuł zawodowy magistra zdrowia publicznego (specjalność *promocja zdrowia*). Pracę magisterską wykonała w Zakładzie Chemii Biomedycznej Katedry Biochemii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi pod kierunkiem prof. dr hab. Krystyny Fabianowskiej-Majewskiej.

W 2009 roku została przyjęta na Studia Doktoranckie na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, w których uczestniczyła do roku 2011. W trakcie Studiów Doktoranckich ukończyła kurs *„Wydzielanie i ocena jakości kwasów nukleinowych”*, organizowany przez MBS Serwis (Warszawa, 2009) oraz przeszła szkolenie *„Zarządzanie własnością intelektualną w naukach biologicznych i medycznych, komercjalizacja wyników badań naukowych”*, zorganizowane przez Centrum Innowacji i Transferu Technologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (2010). Była także członkiem Komisji Stypendialnej i Rady Doktorantów na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi oraz reprezentowała doktorantów w Zespole ds. Zapewnienia Jakości Kształcenia (2011–2013).

W 2011 roku dr n. med. Katarzyna Lubecka została zatrudniona w macierzystym Zakładzie na etacie asystenta. Już na początku pracy na Uniwersytecie Medycznym zaczęła doskonalić swój warsztat dydaktyczny nauczyciela akademickiego uczestnicząc w kursach i szkoleniach, m.in. w 2011 r. ukończyła kurs *„Poprawa jakości nauczania w języku angielskim na Uniwersytecie Medycznym poprzez podniesienie kompetencji akademickiej kadry dydaktycznej”* (projekt UE) w Centrum Nauczania Języków Obcych UM w Łodzi. W tym samym roku otrzymała nagrodę za najlepszą prezentację posterową na konferencji *The Association for the Support of the Cancer Research (ASCR)* w Gliwicach.

W latach 2010-2013 Habilitantka była współwykonawcą i głównym wykonawcą w 2 grantach finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki (NCN) oraz w 3 uczelnianych projektach badawczych. Była także kierownikiem grantu PRELUDIUM-1 finansowanym przez NCN oraz 2 projektów uczelnianych (1 projekt realizowano później, w 2018 r.), a także beneficjentką *Postdoc Travel Grant, the Graduate School Postdoc Program*, Purdue University, USA (2011) oraz *Young Investigator Award, the Purine Metabolic Patients' Association (PUMPA in the UK)*, który m.in. umożliwił Jej udział w *International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man*, Hiszpania (2013).

W 2014 roku Habilitantka obroniła z wyróżnieniem pracę doktorską nt. „**Rola roślinnych polifenoli i kłofarabiny w epigenetycznej regulacji transkrypcji wybranych genów supresorowych**”, uzyskując stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej, nadany Jej uchwałą Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Promotorem pracy była prof. dr hab. Krystyna Fabianowska-Majewska.

W latach 2014-2017 dr n. med. Katarzyna Lubecka odbyła trzyletni podoktorski staż w Laboratorium Nutriepigenomiki dr Barbary Stefańskiej w Purdue University, Department of Nutrition Science, West Lafayette, IN, USA, podczas którego poznała szereg zaawansowanych, innowacyjnych metod badawczych, niezwykle przydatnych w Jej dalszych badaniach naukowych. Zapoznała się także z obsługą zaawansowanych programów bioinformatycznych. W trakcie stażu Habilitantka odbyła kilka szkoleń w zakresie pracy badawczej na modelach zwierzęcych (szczur i mysz) w *The U.S. Food and Drug Administration's National Center for Toxicological Research* (NCTR, Jefferson, AR, USA) oraz w *Laboratory Animal Program (LAP)* Purdue University (West Lafayette, IN, USA). Brała również udział w warsztatach „*Synergy in Cancer Research: Protein interactions & Drug Development*” w Purdue University Center for Cancer Research, Purdue University, USA oraz „*Data Analysis and Visualization with MATLAB, Instructional Sessions*” w Purdue University (West Lafayette, IN, USA). Szkolenia te umożliwiły Jej uczestnictwo w 2 projektach badawczych realizowanych w laboratorium dr Barbary Stefańskiej (1 projekt we współpracy z dr Heather M. O'Hagan z Indiana University, Bloomington, IN, USA), dotyczących epigenetycznych mechanizmów polifenoli (resveratrol, pterostilben i kwas chlorogenowy) w prewencji pierwotnego raka wątroby w szczurzym modelu *in vivo* oraz w prewencji zapalenia i nowotworów okrężnicy w mysim modelu *in vivo*. Wyniki badań wykonanych podczas stażu podoktorskiego i opublikowane prace oryginalne stały się inspiracją do kontynuacji nowatorskich badań nad chemoprewencyjną aktywnością fitozwiązków w skojarzeniu z syntetycznymi analogami nukleozydów w Zakładzie Chemii Biomedycznej UM w Łodzi.

Po powrocie ze stażu podoktorskiego w 2017 roku dr n. med. Katarzyna Lubecka awansowała na stanowisko adiunkta, na którym pracuje do chwili obecnej jako p.o. kierownika Zakładu Chemii Biomedycznej Katedry Biochemii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Wraz z zespołem kontynuuje badania w zakresie epigenetycznych mechanizmów regulacji ekspresji genów w komórkach raka piersi przez naturalne i syntetyczne bioaktywne fitozwiązki, stosowane osobno oraz w skojarzeniu z kłofarabiną (ClF).

Za swoją aktywność i osiągnięcia naukowe dr n. med. Katarzyna Lubecka była pięciokrotnie nagradzana przez JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Habilitantka otrzymała 2 nagrody indywidualne (2009 – za wyróżnioną pracę magisterską i 2014 – za wyróżnioną pracę doktorską) oraz 3 nagrody za osiągnięcia zespołu badawczego (2015, 2016) i cykl publikacji dotyczący roli analogów adenozyliny (leków stosowanych w terapii białaczek) w epigenetycznej regulacji ekspresji wybranych genów supresorowych w komórkach nowotworowych (2011).

Od 2017 roku dr n.med. Katarzyna Lubecka jest członkiem The Cancer Epigenetics Society (CES), a od roku 2018 Polskiego Towarzystwa Biochemicznego (PTBioch) i Federation of European Biochemical Societies (FEBS). Była również członkiem The Purine and Pyrimidine Society (PPS) (2013-2017), Purdue Postdoctoral Association (PPDA) (2014–2017), The American Association for Cancer Research (AACR) i The National Postdoctoral Association (NPA) (2016 –2017).

Podsumowując, rozwój kariery naukowej dr n. med. Katarzyny Lubeckiej wyraźnie pokazuje Jej pasję i aktywność naukową oraz zainteresowanie pracą badawczą od początku studiów. Kandydatka nieustannie pracuje nad swoim rozwojem naukowym i doskonali swoje umiejętności metodyczne i dydaktyczne, uczestnicząc w kursach i szkoleniach oraz nawiązując współpracę z dobrymi ośrodkami naukowymi w kraju i za granicą. Jest bardzo dobrym kandydatem na samodzielnego pracownika naukowego, ma także doświadczenie w kierowaniu projektami badawczymi i własnym zespołem.

4. Ocena parametryczna i merytoryczna osiągnięcia naukowego

a) ocena bibliometryczna

Przedstawione mi do oceny osiągnięcie naukowe dr n. med. Katarzyny Lubeckiej stanowi cykl **4** spójnych tematycznie oryginalnych prac oraz **1** pracy przeglądowej (**Publikacje H1-H5, Załącznik 6**). Prace te zostały szczegółowo omówione przez Autorkę na stronach 10-20 Autoreferatu (**Załącznik 2**). Są to publikacje wieloautorskie (od 3 do 12 współautorów), opublikowane w okresie 2015-2018 w czasopismach z listy JCR, o łącznym **IF=14,368** (0,83–5,105) i **130 pkt. MNiSW** (wg bazy ISI Journal Citation Report oraz Ujednoliconego Wykazu Czasopism Naukowych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego), w których Habilitantka ma największy udział. **Sumaryczny IF (SIM) prac oryginalnych wynosi 11.111 IF=2,222/1 pracę), a liczba punktów MNiSW=100 (20 pkt./1 pracę). Publikacje te były cytowane 61 razy (12,2 cytowań/1 pracę).** Biorąc pod uwagę, że pochodzą one z lat 2015-2018 uważam, że jest to bardzo dobry wynik. Chciałabym również podkreślić, że 3 publikacje z okresu 2015-2016 (2 prace oryginalne i 1 artykuł przeglądowy) opublikowane w *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics* (**Publikacja H1, 2015, Załącznik 6**), *Carcinogenesis* (**Publikacja H3, 2016, Załącznik 6**) i *International Journal of Molecular Sciences* (**Publikacje H2, 2015, Załącznik 6**), osiągnęły poziom 20 cytowań, co świadczy o ich wartości i znaczeniu badań Habilitantki dla dziedziny. Natomiast 2 prace oryginalne z 2018 roku z uwagi na krótki czas jaki upłynął od ich opublikowania mają tylko 1 cytowanie. W pracach oryginalnych osiągnięcia naukowego zamieszczono wyniki badań wykonanych we współpracy z zespołami badawczymi Zakładu Chemii Biomedycznej, Zakładu Hematologii Doświadczalnej i Zakładu Biochemii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz laboratorium dr Barbary Stefanskiej na Uniwersytecie Purdue w USA. Habilitantka jest pierwszym autorem wszystkich publikacji oryginalnych, a w 3 z nich jest także autorem korespondencyjnym. Dwie prace oryginalne i praca przeglądowa ukazały się w czasopismach wysoko punktowanych (30-35 pkt. MNiSW) o IF=5,105, 3,687 i 3,257. Pozostałe dwie prace oryginalne opublikowano w czasopismach o niższym IF=0,831 i 1,488, odpowiednio 15 i 20 pkt MNiSW. Zgodnie z zaleceniami Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułów, do dokumentacji habilitacyjnej dołączono odpowiednie oświadczenia współautorów, które jednoznacznie potwierdzają znaczący wkład merytoryczny, koncepcyjny i redakcyjny Habilitantki w powstawanie tych prac oraz Jej duży udział w wykonaniu części eksperymentalnej, m.in. prowadzenie hodowli komórkowych, wykonanie większej części badań (testy MTT, testy inwazyjności i klonogenności komórek, transfekcję komórek z użyciem siRNA, izolację DNA i RNA, bisulfitową konwersję DNA, konwersje RNA na cDNA, reakcje qPCR, reakcje pirosekwencjonowania i immunoprecypitacji chromatyny (ChIP) z qPCR oraz bioinformatyczną analizę danych z baz GEO DataSets, Oncomine, TCGA i TRANSFAC). Według informacji zamieszczonych w Autoreferacie (**Załącznik 2**), Habilitantka jest twórcą (**Publikacje H1, H4 i H5, Załącznik 6**) lub współtwórcą (**Publikacje H2 i H3, Załącznik 6**) pomysłu i koncepcji tych prac, co jest niezwykle ważne dla merytorycznej oceny Jej wkładu w ich powstanie, szczególnie, że 3 spośród 4 oryginalnych prac posiadają po 6 (**Publikacje H1 i H5, Załącznik 6**) i 12 współautorów (**Publikacja H3, Załącznik 6**). Wkład Autorki w tworzenie manuskryptów polegał również na zebraniu i przeglądzie literatury (wszystkie prace), planowaniu i wykonaniu eksperymentów, zbieraniu i analizie wyników badań, analizie statystycznej wyników (wszystkie prace oryginalne), przygotowaniu i edycji manuskryptu oraz udziale w dyskusji manuskryptu ze współautorami i recenzentami (wszystkie prace). **Swój udział procentowy w cyklu publikacji Habilitantka szacuje odpowiednio na 75% (Publikacja H1, 5 współautorów), 30% (Publikacja H2, 3 współautorów), 50% (Publikacja H3, 11 współautorów), 90% (Publikacja H4, 2 współautorów) i 85% (Publikacja H5, 5 współautorów).**

b) ocena merytoryczna

Habilitantka skoncentrowała swoje zainteresowania naukowe na zbadanie epigenetycznych mechanizmów kontroli ekspresji wybranych genów supresorowych oraz genów o potencjale onkogennym, przez bioaktywne fitozwiązki z grupy izotiocyjanianów i polifenoli. Równoległym celem

Jej badań są epigenetyczne mechanizmy oddziaływania fitozwiązków na przeciwnowotworowe właściwości kłofarabiny (CIF), leku stosowanego w leczeniu nowotworów hematologicznych. W badaniach zastosowano 1 związek syntetyczny z grupy izotiocyjanianów (izomer L-sulforafanu, SFN, bioaktywny związek siarkoorganiczny) oraz 4 bioaktywne polifenole: stylbenoidy resweratrol (3,5,4'-trihydroksy-trans-stilben, RSV), jego metoksylowa pochodna pterostilben (3,5-dimetoksy-4'-hydroksy-trans-stilben, PTS), galusan epigallokatechiny (EGCG) i fitoestrogen genisteina (4',5,7-trihydroksyizoflawon). Eksperymenty wykonano na ludzkich komórkach nieinwazyjnego (linia MCF-7) i inwazyjnego (linie MDA-MB-232) raka piersi. Należy pogratulować Habilitantce trafnego wyboru materiału badawczego do zaplanowanych badań. Wyniki dotyczące L-sulforafanu opublikowano w 2 pracach w *J. Nutrigenet. Nutrigenomics* 8:91–101, 2015 (**Publikacja H1, Załącznik 6**) oraz *NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND NUCLEIC ACIDS*, 2018 (**Publikacja H4, Załącznik 6**). Ich uzupełnienie tematyczne stanowi świetnie napisany artykuł przeglądowy opublikowany w *Int. J. Mol. Sci.* 16, 29732–29743, 2015 (**Publikacja H2, Załącznik 6**), omawiający epigenetyczny aspekt chemoprewencyjnych i przeciwnowotworowych właściwości sulforafanu. Przedmiotem pozostałych 2 prac opublikowanych w *Carcinogenesis*, 37: 656–668, 2016 (**Publikacja H3, Załącznik 6**) i *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 3970 (**Publikacja H5, Załącznik 6**) są właściwości chemoprotekcyjne resweratrolu i pterostilbenu oraz galusanu epigallokatechiny i genisteiny.

Do najważniejszych wyników opublikowanych w ww. oryginalnych pracach można zaliczyć wykazanie, że w modelu komórkowym *in vitro* badane fitozwiązki: *i*) wzmacniają znacząco przeciwnowotworowy, epigenetyczny efekt działania CIF poprzez oddziaływanie synergistyczne (galusan epigallokatechiny) lub addytywne (sulforafan i genisteina), szczególnie we wczesnym stadium raka piersi (komórki linii MCF7); *ii*) uwrażliwiają nieinwazyjne komórki raka piersi linii MCF7 na proapoptotyczne działanie CIF (najsilniejsze działanie wykazują kombinacje kłofarabiny z polifenolami, powodujące także wzrost aktywności kaspazy 3 w inwazyjnych komórkach linii MDA-MB-231 raka piersi; *iii*) w skojarzeniu z CIF w komórkach obu linii raka piersi powodują znacznie większy efekt epigenetyczny (obniżenie poziomu metylacji DNA i większą ekspresję na poziomie mRNA genów supresorowych *PTEN* i *RARBeta2*, niż każdy z badanych związków osobno. Zmiany te związane są z silną reaktywacją ekspresji genu supresorowego *CDKN1A* w obu liniach komórek nowotworowych, a w nieinwazyjnych komórkach raka piersi dodatkowo z obniżeniem ekspresji *DNMT1*. Najsilniejszy efekt wykazano dla kombinacji CIF z galusanem epigallokatechiny. Kombinacje CIF z polifenolami (galusanem epigallokatechiny lub genisteiną) powodują zmiany wzorca metylacji DNA i ekspresji ww. genów supresorowych *PTEN* i *RARBeta2* z profilu charakterystycznego dla komórek nowotworowych (linie MCF7 i/lub MDA-MB-231) na profil charakterystyczny dla komórek prawidłowych (linia MCF10A).

Badania *in vitro* na komórkach linii MCF-7 i MDA-MB raka piersi o różnej inwazyjności wykazały, że sulforafan, galusan epigallokatechiny i genisteina stosowane w skojarzeniu z kłofarabiną, potęgują przeciwnowotworowe działanie leku poprzez wpływ na stan metylacji DNA genów supresorowych, kodujących białka pełniące kluczową rolę w rozwoju i progresji raka piersi. Obserwowano zahamowanie wzrostu i indukcję apoptozy komórek traktowanych kombinacją CIF z każdym z wybranych fitozwiązków oraz demetylację i reaktywację ekspresji tych genów. Na uznanie zasługuje zamieszczony w autoreferacie przejrzysty i pięknie wykonany schemat podsumowujący najważniejsze wyniki badań Habilitantki. Pokazano na nim w sposób syntetyczny i klarowny potencjalne zależności pomiędzy badanymi genami i kodowanymi przez nie białkami oraz epigenetyczne mechanizmy działania kombinacji kłofarabiny z fitozwiązkami, powodujące zahamowanie ekspresji i aktywności *DNMT1* w ludzkich komórkach raka piersi. Schemat przedstawia również współzawodnictwo *DNMT1* i *p21* o wiązanie do PCNA oraz rolę białek supresorowych *PTEN* i *RARB* w negatywnej regulacji wewnątrzkomórkowych onkogennych szlaków przekazu sygnału (MAPK/AP-1 i PI3K/AKT). Za bardzo istotny i cenny wynik tych badań uważam wykazanie przez Autorkę po raz pierwszy, że zahamowanie wzrostu komórek raka piersi traktowanych kłofarabiną w skojarzeniu z sulforafanem może częściowo wynikać z epigenetycznej transkrypcyjnej reaktywacji genu supresorowego *CDKN2A*, która występowała w większym

stopniu w nieinwazyjnych komórkach linii MCF7 raka piersi. Są to jedyne prace, w których wykazano epigenetyczny mechanizm przeciwnowotworowej aktywności kłofarabiny w ludzkich komórkach raka piersi. W obu liniach nowotworowych inkubacja z lekiem prowadzi do demetylacji sekwencji promotorowych *PTEN* i *RARBeta2*, wzrostu ich ekspresji oraz ekspresji *CDKN1A*. W nieinwazyjnych komórkach linii MCF7 zmiany te były związane ze zmniejszeniem ekspresji *DNMT1*. Habilitantka wraz z zespołem wykazała, że sulforafan może działać jako silny inhibitor metylacji DNA w komórkach raka piersi o różnej inwazyjności. Fitozwiązek w stężeniach fizjologicznych: *i*) hamował aktywność metylazy DNA (*DNMT1*) i powodował reaktywację genów supresorowych *PTEN* i *RARBeta2* wyciszonych przez hypermetylację sekwencji promotorowych; *ii*) hamował wzrost komórek raka piersi i potęgował cytostatyczny efekt kłofarabiny; *iii*) powodował znaczny wzrost ekspresji białka p53 w komórkach MCF-7, ekspresujących jego dziki typ; *iv*) indukował apoptozę w komórkach raka piersi i potęgował efekty proapoptotyczne CIF; *v*) zwiększał epigenetyczne efekty kłofarabiny w nieinwazyjnych stadiach rozwoju raka piersi (komórki MCF-7); *vi*) pobudzał ekspresję *p21* nie wpływając na ekspresję *DNMT1* oraz zwiększał wpływ CIF na ekspresję *p21* w obu liniach komórek (inwazyjnych i nieinwazyjnych) raka piersi. Za najważniejsze osiągnięcie tych badań należy uznać wykazanie po raz pierwszy wspomagającego i chemoprewencyjnego działania kombinacji kłofarabiny z sulforafanem w ludzkich komórkach raka piersi o różnej inwazyjności (linie MCF7 i MDA-MB-231). SFN, stosowany w skojarzeniu z CIF potęgował cytostatyczne, epigenetyczne i proapoptotyczne efekty leku.

Bardzo wysoko oceniam oryginalną pracę opublikowaną w *Carcinogenesis*, 2016, Vol. 37, No. 7, 656–668 (**Publikacja H3, Załącznik 6**), która zawiera wyniki badań wykonanych przez Autorkę podczas Jej stażu podoktorskiego na Uniwersytecie Purdue (Department of Nutrition Science, Purdue University, West Lafayette, IN, USA) oraz przez członków zespołu Laboratorium dr Barbary Stefanskiej i członków zespołów innych laboratoriów współpracujących z dr Stefanską. Jest to bardzo interesująca publikacja, zawierająca rzetelne badania, wykonane przy użyciu zaawansowanych, wyrafinowanych technik badawczych i analiz bioinformatycznych. Celem badań było określenie wpływu bioaktywnych polifenoli z grupy stilbenoidów na profil metylacji DNA w ludzkich komórkach raka piersi o różnej inwazyjności oraz sprawdzenie, czy stylbenoidy resweratrol i pterostilben, wykazujące działanie przeciwnowotworowe, celują w geny o funkcji onkogennej w celu ich wyciszenia *de novo* poprzez metylację DNA, która spowoduje inaktywację tych genów i powiązanych z nimi szlaków sygnalizacyjnych. Analiza metodą mikromacierzy Illumina 450K oraz metylacja DNA całego genomu wykazały, że stilbenoidy powodują znaczące zmiany wzorców metylacji DNA w komórkach raka piersi. Na szczególne uznanie zasługują zastosowane w pracy innowacyjne metody badawcze z zakresu biologii molekularnej oraz rozbudowane analizy bioinformatyczne. Niewątpliwym osiągnięciem jest także wykazanie po raz pierwszy chemoprewencyjnego działania resweratrolu i pterostilbenu w komórkach raka piersi inkubowanych z tymi związkami, wynikającego m.in. z hypermetylacji i wyciszenia onkogenu *MAML2*, który funkcjonuje jako koaktywator w szlaku onkogenym NOTCH. Procesy te prowadzą do inhibicji wewnątrzkomórkowych onkogennych szlaków przekazu sygnału, w tym i szlaku NOTCH. Badania z zastosowaniem pirosekwencjonowania i qPCR wykazały, że w komórkach obu linii raka piersi onkogen *MAML2* w odpowiedzi na RSV, ulega jednocześnie metylacji w obrębie sekwencji wzmacniającej i transkrypcyjnego wyciszeniu. **W pracy wykonano ponadto pierwsze i jak dotychczas jedyne badanie profilu metylacji DNA całego genomu (*Epigenome-wide association study, EWAS*) w ludzkich komórkach raka piersi, eksponowanych na działanie RSV w stężeniu zbliżonym do wartości IC50 (15 μ M).** Analiza danych metylacji DNA w całym genomie, uzyskanych techniką mikromacierzy Illumina 450K, wykazała znaczący wpływ RSV na wzór metylacji DNA (Nr Gene Expression Omnibus (GEO): GSE80794). Stwierdzono, że ok. 75% genów o potencjałe onkogenym wykazywało zwiększoną metylację.

Poznane zaawansowane metody badawcze oraz umiejętności zdobyte na stażu podoktorskim w USA. Autorka, wykorzystwała w kolejnych badaniach realizowanych w Zakładzie Chemii Biomedycznej (**Publikacje H4 i H5, Załącznik 6**). Są one kontynuacją badań nad epigenetycznymi mechanizmami aktywności przeciwnowotworowej kłofarabiny i jej kombinacji z sulforafanem oraz

roli w mechanizmach regulacji metylacji i ekspresji genów supresorowych *PTEN* i *RARB* w ludzkich komórkach raka piersi linii MCF7 i MDA-MB-231.

Podsumowując, pomimo że dorobek stanowiący osiągnięcie naukowe ilościowo nie jest duży, prace wchodzące w jego skład są interesujące i wartościowe, a dominujący wkład Habilitantki w ich powstanie nie budzi wątpliwości. Publikacje zawierają wiele oryginalnych wyników o dużej wartości poznawczej i potencjale aplikacyjnym oraz wnoszą nową wiedzę i wartości w dziedzinie badań epigenetycznych mechanizmów modulacji aktywności leków przeciwnowotworowych przez bioaktywne naturalne fitozwiązki. Chciałabym zwrócić uwagę na oryginalny i aktualny w aspekcie medycznym pomysł badawczy, podejście mechanistyczne do postawionych problemów oraz doskonały warsztat metodyczny Habilitantki. Zastosowane zaawansowane innowacyjne techniki badawcze z zakresu biologii molekularnej oraz poszerzone analizy bioinformatyczne umożliwiły Autorce podjęcie próby zgłębienia molekularnego podłoża obserwowanych efektów, co w dużym stopniu podnosi jakość publikacji i ich wagę naukową. Moja ogólna ocena merytoryczna osiągnięcia naukowego jest pozytywna i uważam, że przedstawiony cykl spójnych tematycznie prac, w których dr n. med. Katarzyna Lubecka ma dominujący wkład i wysoki udział procentowy, spełnia wymogi stawiane kandydatom ubiegającym się o stopień doktora habilitowanego.

5. Ocena działalności naukowej

a) charakterystyka liczebności dorobku i czasopism naukowych, w których opublikowano prace podlegające ocenie – wskaźniki bibliometryczne oceny aktywności publikacyjnej

Dorobek publikacyjny dr n. med. Katarzyny Lubeckiej obejmuje łącznie **66** pozycji, w tym **52** komunikaty, zaprezentowane na konferencjach krajowych (**13**) i zagranicznych (**39**), opublikowane w materiałach konferencyjnych (**1** komunikat opublikowano w *Acta Biochim Polon*, vol.56, Suppl. 3, 2009) oraz **14** publikacji o sumarycznym współczynniku oddziaływania **IF=36,850 i 384 pkt. MNiSW** (**11** oryginalnych prac doświadczalnych i **3** artykuły przeglądowe), **4** prace eksperymentalne i **1** praca przeglądowa zostały włączone do osiągnięcia naukowego na stopień doktora habilitowanego. **10** publikacji Habilitantka opublikowała w czasopismach indeksowanych przez Filadelfijski Instytut Informacji Naukowej (lista *Journal Citation Report*, JCR) (**IF=36,850, 384 pkt. MNiSW**), **1** publikację w czasopiśmie polskim spoza listy JCR (**5 pkt. MNiSW**) i **3** prace przeglądowe w czasopismach z listy JCR o sumarycznym **IF=3.920, 45 pkt. MNiSW** (**2** prace) oraz w czasopiśmie polskim spoza listy JCR (**1** praca, **4 pkt. MNiSW**). Habilitantka jest również współautorem **1** rozdziału w książce wydanej przez wydawnictwo zagraniczne.

Dorobek naukowy dr n. med. Katarzyny Lubeckiej, choć ilościowo nieduży, jest dobrej jakości. Współczynniki oddziaływania IF czasopism z listy JCR, w których opublikowano prace doświadczalne i przeglądowe mieszczą się w zakresie niskich i średnich wartości (**0,663–5,151**) oraz średnich i wysokich wartości liczby punktów **MNiSW (15-45)**. **Połowę opublikowanych prac w czasopismach z listy JCR stanowią publikacje w wysoko punktowanych czasopismach z listy A MNiSW (30, 35, 40 i 45 pkt)**. Habilitantka jest **pierwszym autorem w 9 publikacjach i 24 komunikatach**, a **9** prac doświadczalnych i **38** streszczeń komunikatów opublikowała po uzyskaniu stopnia doktora. Liczba cytowań publikacji dr n. med. Katarzyny Lubeckiej wynosi **190**, a indeks Hirscha **8** (na podstawie bazy ISI Web of Science Core Collection (**218** cytowań, indeks Hirscha **8** (wg. Bazy Scopus).

b) ocena bibliometryczna dorobku publikacyjnego przed uzyskaniem stopnia doktora (2009-2013)

Dorobek naukowy dr n. med. Katarzyny Lubeckiej w okresie przed uzyskaniem stopnia doktora nauk biologicznych obejmuje **7** publikacji o sumarycznym **IF=7,132 (94 pkt. MNiSW)**. **5** publikacji to oryginalne prace doświadczalne (załącznik 3a, pozycje A1-A8) (IF=6,469 i 70 pkt. MNiSW), a **2** publikacje to prace poglądowe o sumarycznym IF= 0.663 i 19 pkt. MNiSW. **3** prace doświadczalne Kandydatka opublikowała w czasopismach zagranicznych z listy JCR: *Anticancer Res* (2010 – IF=1.656, 20 pkt. MNiSW), *Biochem Biophys Res Commun* (2013–IF=2,281, 20 pkt. MNiSW), *Eur J Pharmacol* (2014–IF=2.532, 30 pkt. MNiSW), **1** pracę doświadczalną w polskim czasopiśmie

Onkol Pol (5 pkt. MNiSW), a 2 prace poglądowe w *Acta Pol Pharm* (2011 – IF=0,663 (5 pkt. MNiSW) i *Zdr Publ* (4 pkt. MNiSW). Dorobek ten świadczy o dużej aktywności i zaangażowaniu dr n. med. Katarzyny Lubeckiej w badania naukowe od samego początku Jej kariery zawodowej.

c) ocena bibliometryczna dorobku publikacyjnego po uzyskaniu stopnia doktora (2015-2018) – publikacje niewchodzące w skład dzieła naukowego

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk biologicznych, dr n. med. Katarzyna Lubecka opublikowała 1 rozdział w książce wydanej przez wydawnictwo zagraniczne oraz 9 prac o SIF=40,107 i 360 pkt. MNiSW (8 prac eksperymentalnych i 1 pracę przeglądową, zakres IF i pkt. MNiSW odpowiednio 0,83 –5,105, 15-45 pkt. MNiSW). 4 prace opublikowane w wysoko punktowanych czasopismach: 35 pkt. (1 praca), 40 pkt. (2 prace) i 45 pkt (1 praca) z listy JCR (SIM=25.739, 230 pkt. MNiSW) stanowią dorobek publikacyjny Habilitantki i nie wchodzą w skład zgłoszonego osiągnięcia naukowego.

Porównanie dorobku naukowego Habilitantki przed i po uzyskaniu stopnia doktora odzwierciedla Jej postępujący rozwój naukowy oraz znaczący wzrost aktywności zawodowej,

6. Ocena merytoryczna aktywności naukowej i pozostałych osiągnięć naukowych, udział w projektach badawczych, kierowanie projektami

Badania prowadzone przez Habilitantkę od samego początku Jej kariery naukowej, ukierunkowane są na ochronę zdrowia oraz poszukiwanie nowych strategii terapeutycznych w chorobach nowotworowych, głównie nowych strategii epigenetycznej terapii przeciwnowotworowej.

Tematyka działalności naukowej Habilitantki obejmuje kilka głównych tematów badań w układzie komórkowym *in vitro*: i) roli kłofarabiny (CIF) w mechanizmie regulacji metylacji i ekspresji wybranych genów w ludzkich komórkach linii białaczkowych (**Publikacje P8, P10, Załącznik 2**); ii) roli kwasu foliowego w regulacji transkrypcyjnej aktywności wybranych genów w ludzkich komórkach linii białaczkowych oraz raka piersi (**Publikacja P6, Załącznik 2**) oraz iii) roli analogów nukleozydów (CIF, DAC) i naturalnych związków bioaktywnych (EGCG, genisteina, SFN) w mechanizmie regulacji metylacji i ekspresji wybranych genów w ludzkich komórkach raka piersi (**Publikacje P4, P5, P7, P9, Załącznik 2**).

a) główne kierunki badawcze przed uzyskaniem stopnia doktora

Pierwszym tematem badawczym w którym Habilitantka brała udział jeszcze jako studentka drugiego roku jednolitych studiów magisterskich na kierunku Zdrowie Publiczne na Wydziale Nauk o Zdrowiu i przewodnicząca Koła Studentów, dotyczył roli kłofarabiny w mechanizmie regulacji metylacji i ekspresji wybranych genów w ludzkich komórkach linii białaczkowych. Badania, które wykonywała w Zakładzie Chemii Biomedycznej UM w Łodzi w zespole prof. dr hab. n. med. Krystyny Fabianowskiej-Majewskiej, zaowocowały dwoma publikacjami: 1 pracą oryginalną opublikowaną w roku 2010 w *Anticancer Research* i 1 pracą przeglądową w roku 2011 w anglojęzycznym czasopiśmie polskim (**Publikacje P8, P10, Załącznik 2**). Eksperymenty wykonano na ludzkich komórki linii K-562 przewlekłej białaczki szpikowej. Po raz pierwszy wykazano, że kłofarabina powoduje demetylację i reaktywację ekspresji wybranych genów supresorowych, przy jednoczesnym obniżeniu ekspresji genu *DNMT1* na poziomie mRNA. Oznaczano także wpływ CIF na wzrost komórek nowotworowych i indukcję apoptozy.

W 2007 roku Habilitantka rozpoczęła badania nad rolą kwasu foliowego w mechanizmie regulacji metylacji i ekspresji wybranych genów supresorowych w ludzkich komórkach białaczkowych K-562 oraz komórkach raka piersi: nieinwazyjnej hormonozależnej linii MCF7 i wysoce inwazyjnej, hormononiezależnej linii MDA-MB-231. Badania zostały włączone do projektu „Rola kwasu foliowego w epigenetycznej regulacji aktywności wybranych genów supresorowych w ludzkich komórkach linii nowotworowych”, finansowanego przez Uniwersytet Medyczny (UM nr 502- 03/6-099-01/502-64-057). Metodami real-time PCR i MSRA Habilitantka oznaczała poziom metylacji regionów promotorowych wybranych genów supresorowych i ich ekspresję na poziomie mRNA. Uzyskane wyniki w zastosowanym modelu komórkowym nie potwierdziły postawionej hipotezy

badawczej o chemoprewencyjnych właściwościach kwasu foliowego. Kwas foliowy powodował wzrost metylacji badanych genów supresorowych, prowadząc do dalszego obniżenia ich ekspresji. Wyniki badań opublikowano w 2013 roku w oryginalnej pracy w *Biochemical and Biophysical Research Communications* (**Publikacje P6, Załącznik 2**), część wyników zamieszczono w pracy magisterskiej Habilitantki nt.: „*Rola kwasu foliowego w epigenetycznej regulacji aktywności genów*”, którą wykonała pod kierunkiem prof. dr hab. Krystyny Fabianowskiej-Majewskiej.

Po przyjęciu na Studia Doktoranckie w 2009 r. w Zakładzie Chemii Biomedycznej, Habilitantka pod opieką prof. dr hab. Krystyny Fabianowskiej-Majewskiej, rozpoczęła badania, których celem była ocena roli kłofarabiny i wybranych polifenoli w mechanizmach regulacji metylacji i ekspresji wybranych genów w ludzkich komórkach raka piersi linii MCF7 i MDA-MB-231. W roku 2011 otrzymała finansowanie z Narodowego Centrum Nauki (NCN), w ramach konkursu PRELUDIUM-1 (NCN nr 2011/01/N/NZ2/01697), na realizację projektu badawczego nt. „*Rola roślinnych polifenoli i kłofarabiny w epigenetycznej regulacji transkrypcji wybranych genów supresorowych w komórkach linii raka piersi*”, w którym była kierownikiem i głównym wykonawcą projektu. W ramach projektu Habilitantka badała wpływ kłofarabiny i wybranych polifenoli (galusan epigallokatechiny, genisteina i sulforafan) na przeżywalność komórek inwazyjnego i nieinwazyjnego raka piersi. Wykazała, że lek hamuje wzrost komórek raka piersi w stężeniach znacznie niższych (nanomolowych) od badanych polifenoli, które dla osiągnięcia takiego samego efektu wymagały stężeń mikromolowych. W badaniach po raz pierwszy wykazano rolę kłofarabiny w epigenetycznej regulacji transkrypcyjnej aktywności wybranych genów supresorowych w komórkach raka piersi o różnej inwazyjności. Wyniki badań opublikowano w dwóch pracach oryginalnych w *European Journal of Pharmacology*, 2014 i *Onkologia Polska*, 2011 (**Publikacje P5, P7, Załącznik 2**). Uzupełnienie tych prac stanowi praca przeglądowa dotycząca przeciwnowotworowych właściwości wybranych roślinnych polifenoli (*Zdrowie Publiczne*, 2012) (**Publikacja P9, Załącznik 2**).

W 2013 roku Habilitantka brała udział w realizacji projektu badawczego pt.: „*Zastosowanie spektroskopii wibracyjnej i spektroskopii femtosekundowej w diagnostyce onkologicznej ludzkiego gruczołu piersiowego*” (UMO-2012/07/B/ST4/01588), realizowanego w ramach współpracy prof. dr hab. Krystyny Fabianowskiej-Majewskiej z prof. dr hab. Haliną Abramczyk z Laboratorium Laserowej Spektroskopii Molekularnej na Wydziale Chemicznym Politechniki Łódzkiej. Współpraca z prof. dr hab. Haliną Abramczyk oraz Jej zespołem była dla Habilitantki okazją do poznania nowych metod badawczych, m.in. spektroskopii Ramana, wykorzystywanej do analiz pojedynczych komórek. Wyniki badań wykonanych w ramach tego projektu zamieszczono w pracy oryginalnej opublikowanej w *Analyst* w 2015 r. (**Publikacja P4, Załącznik 2**).

W kolejnych latach Habilitantka kontynuowała badania rozpoczęte w trakcie wykonywania pracy doktorskiej w ramach zadania badawczego finansowanego z działalności statutowej Zakładu Chemii Biomedycznej („*Badanie mechanizmu cytotoksyczności analogów nukleozydów w komórkach ludzkich linii nowotworowych*”) oraz w ramach projektu badawczego uczelni służącego rozwojowi młodych naukowców („*Epigenetyczne mechanizmy działania wybranych naturalnych związków bioaktywnych w prewencji i terapii chorób nowotworowych*”), finansowanego przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi (UM nr 502-03/6-099-01/502-64-133; rodzaj pracy: habilitacyjna). W ramach projektów badano właściwości przeciwnowotworowe nowych skojarzeń kłofarabiny z wybranymi fitozwiązkami oraz epigenetyczne mechanizmy ich przeciwnowotworowego działania w komórkach raka piersi o różnej inwazyjności. Opublikowane wyniki tych badań stanowią podstawę wniosku habilitacyjnego.

b) główne kierunki badawcze po uzyskaniu stopnia doktora

W latach 2014-2017 Habilitantka odbyła staż podoktorski w Laboratorium Nutriepigenomiki (Department of Nutrition Science, Purdue University, West Lafayette, IN, USA), podczas którego była zaangażowana w liczne projekty badawcze. Dotyczyły one: i) wpływu roślinnych polifenoli, w tym stilbenów z czerwonych winogron i borówek amerykańskich (resweratrol i pterostilben) oraz polifenoli z kawy (kwas chlorogenowy i kwas kawowy), na profil metylacji i ekspresji genów w ludzkich komórkach linii raka piersi i wątroby oraz komórkach linii prawidłowych (Nr GEO:

GSE80794 oraz GSE113299); *ii*) profilu metylacji DNA w krwi pacjentów przed i po diagnozie pierwotnego raka wątroby, w celu identyfikacji i walidacji epigenetycznych biomarkerów wczesnej detekcji tego nowotworu (**Publikacja P2, Załącznik 2**) (Nr GEO: GSE113409 oraz GSE113392); *iii*) bioinformatycznej analizy danych uzyskanych z zastosowaniem metod mikromacierzy i sekwencjonowania całego genomu (Illumina 450K, RNA-Seq, ChIP-Seq), przy użyciu oprogramowania Genome Studio Illumina software, RStudio, SAS software, Galaxy, DAVID knowledgebase, oraz TRANSFAC (**Publikacje H3, P1, P2, P11, Załącznik 2**).

W ww. projektach badawczych Habilitantka była odpowiedzialna za wykonanie eksperymentów obejmujących: hodowle komórkowe, testy MTT, testy inwazyjności i klonogenności komórek, transfekcje komórek z użyciem siRNA, izolacje DNA i RNA, bisulfitową konwersję DNA, konwersję RNA na cDNA, reakcje qPCR, reakcje pirosekwencjonowania, immunoprecypitację chromatyny (ChIP) z qPCR, oraz wykonanie analiz profilu metylacji DNA całego genomu na podstawie danych uzyskanych metodą mikromacierzy Illumina 450K. W trakcie stażu wzbogaciła znacząco swój warsztat badawczy o szereg zaawansowanych i innowacyjnych metod, m.in. mikromacierz Illumina 450K, pirosekwencjonowanie, immunoprecypitacja chromatyny (ChIP), CRISPR-dCas9 (P3), RNA-Seq, ChIP-Seq. Zapoznała się również z obsługą programów do analiz bioinformatycznych danych uzyskanych z mikromacierzy Illumina 27K, 450K i/lub 850K, oraz po sekwencjonowaniu całego genomu (RNA-Seq i ChIP-Seq), m.in. Genome Studio Illumina software, Galaxy, DAVID knowledgebase, JASPAR, TRANSFAC, RStudio oraz SAS software.

Habilitantka, po odbyciu szkoleń z zakresu pracy badawczej na modelach zwierzęcych w The U.S. Food and Drug Administration's National Center for Toxicological Research (NCTR, Jefferson, AR, USA) oraz Laboratory Animal Program (LAP) na Uniwersytecie Purdue (West Lafayette, IN, USA), uczestniczyła także w projektach dotyczących epigenetycznych mechanizmów polifenoli (RSV, PTS, kwas chlorogenowy) w prewencji pierwotnego raka wątroby w szczurzym modelu *in vivo* (**Publikacja P1, Załącznik 2**) oraz epigenetycznych mechanizmów polifenoli w prewencji zapalenia i nowotworów okrężnicy w mysim modelu *in vivo* (projekt we współpracy z Dr Heather M. O'Hagan, Assistant Professor of Medical & Molecular Genetics, Indiana University, Bloomington, IN, USA).

Wyniki badań realizowanych w projektach opublikowano w czterech pracach oryginalnych (**Publikacje H3, P1, P2, P3, Załącznik 2**), oraz zaprezentowano w 35 komunikatach zjazdowych na 23 konferencjach krajowych i/lub międzynarodowych. W większości publikacji Habilitantka jest pierwszym/korespondencyjnym autorem.

Od października 2017 roku Habilitantka pełni obowiązki (p.o.) Kierownika Zakładu Chemii Biomedycznej Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Wraz z zespołem realizuje kilka projektów badawczych, m.in. badania wpływu naturalnych i syntetycznych związków bioaktywnych na profil metylacji i ekspresji całego genomu przy zastosowaniu analiz bioinformatycznych publicznie dostępnych danych z bazy *GEO DataSets* (**Publikacje P12, P13, w przygotowaniu, Załącznik 2**); *ii*) badanie epigenetycznych mechanizmów działania Clf i kwasu foliowego w komórkach różnych linii białaczkowych (**Publikacje P12, P13, w przygotowaniu, Załącznik 2**); *iii*) identyfikacja i walidacja potencjalnych epigenetycznych biomarkerów prognostycznych raka piersi przy zastosowaniu dostępnego modelu *in vivo* (FFPE) oraz danych bioinformatycznych (w dniu 5 września 2017 roku otrzymano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Nr RNN/294/17/KE); *iv*) identyfikacja oraz walidacja potencjalnych epigenetycznych biomarkerów diagnostycznych i prognostycznych raka piersi w modelu *in vivo*, obejmującym próbki krwi żyłnej (w dniu 19 grudnia 2017 roku otrzymano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, RNN/370/17/KE); *v*) ocena ekspresji wybranych genów związanych z powstawaniem nowotworu przełyku (w dniu 5 września 2017 roku otrzymano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Nr RNN/293/17/KE). Wyniki dotychczasowych badań stały się podstawą do przygotowania dwóch prac oryginalnych (**Publikacje P12, P13, Załącznik 2**).

Reasumując, dr n. med. Katarzyna Lubecka posiada oryginalny, wartościowy dorobek naukowy na dobrym poziomie metodycznym i merytorycznym. Jej prace oryginalne wnoszą nowe wartości do

wiedzy na temat funkcjonowania epigenomu i potencjału wykorzystania mechanizmów epigenetycznych w terapii przeciwnowotworowej. Habilitantka jest dojrzałym naukowcem, a z przeglądu oryginalnych prac autorskich publikowanych na przestrzeni lat widać Jej ciągły rozwój i pasję naukową, otwartość na rozwiązywanie nowych problemów naukowych i ustawiczne dążenie do doskonalenia warsztatu badawczego. Od początku swojej kariery naukowej konsekwentnie realizuje swoje zainteresowania naukowe skoncentrowane na epigenetycznych mechanizmach kontroli ekspresji genów kluczowych dla rozwoju i terapii nowotworów. Większość prac opublikowała po uzyskaniu stopnia doktora. Przedstawiony do oceny całkowity dorobek naukowy dr n. med. Katarzyny Lubeckiej (jakość i liczba prac opublikowanych w dobrych czasopismach z listy JCR oraz Jej indywidualny wkład w ich powstanie) jest w moim przekonaniu dobrej jakości, w pełni satysfakcjonujący i spełnia warunki dorobku naukowego Kandydata na stopień doktora habilitowanego. W związku z tym moja ocena tej części osiągnięć Habilitantki jest pozytywna.

6. Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzującej naukę oraz informacja o współpracy międzynarodowej Habilitantki

a) dorobek dydaktyczny

Dr n. med. Katarzyna Lubecka jest doświadczonym nauczycielem akademickim z 10-letnim stażem, a Jej dorobek dydaktyczny zasługuje na uznanie. Już jako uczestniczka Studiów Doktoranckich na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 2009-2011, prowadziła ćwiczenia i zajęcia seminaryjne z przedmiotów chemia ogólna, chemia medyczna, chemia żywności oraz chemiczne podstawy biologii środowiska dla studentów kierunków dietetyka, zdrowie publiczne i ratownictwo medyczne. Po zatrudnieniu na etat nauczyciela akademickiego od roku 2011 przygotowywała i opracowywała redakcyjnie wykłady oraz zagadnienia prezentowane na ćwiczeniach i zajęciach seminaryjnych, pytania testowe, zadania rachunkowe oraz programy zajęć, poszerzając swoją działalność dydaktyczną o zajęcia fakultatywne. Od 2017 działalność dydaktyczna Habilitantki obejmuje prowadzenie wykładów z toksykologii i chemii żywności, w tym samym roku została również wliczona do minimum kadrowego studiów I stopnia na kierunku ratownictwo medyczne. Należy podkreślić, że Habilitantka uczestniczyła ponadto w szkoleniach i kursach podnoszących kwalifikacje nauczycieli akademickich (**Załącznik 6**).

b) osiągnięcia w zakresie popularyzacji nauki

W swojej pracy nauczyciela akademickiego dr n. med. Katarzyna Lubecka zabiega o popularyzację nauki i badań naukowych wśród studentów Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Od 2017 roku Habilitantka prowadzi Studenckie Koło Naukowe (SKN) Nutriepigenomiki przy Zakładzie Chemii Biomedycznej, <http://stn.umed.pl/skn/skn-nutriepigenomiki/>. Według informacji dostarczonych przez Habilitantkę w **Załączniku 6**, Członkowie Koła – studenci kierunku dietetyka, Wydziału Nauk o Zdrowiu, zaprezentowali pięć prac plakatowych na konferencji Polskiego Stowarzyszenia Dietetyków „Congressus Dietetica” w kwietniu 2018 r. (6-7.04.2018 r. https://www.psdiet.pl/Sesja_prac_wlasnych,412). W 2017 roku Habilitantka została zaproszona do wygłoszenia referatu oraz współprzewodniczenia sesji na konferencji „The 2017 Purine and Pyrimidine Society meeting PP17” w Gdańsku (20-24.09. 2017 r.).

7. Wniosek końcowy

Przedstawione przez dr n. med. Katarzynę Lubecką osiągnięcia naukowe składające się z cyklu 5 spójnych tematycznie prac, opublikowanych w latach 2015-2018 w czasopismach zagranicznych z listy JCR, spełnia wymogi stawiane rozprawom habilitacyjnym w Ustawie o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003, oraz odpowiada kryteriom oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego, przedstawionym w Rozporządzeniu MNiSW z dnia 1 września 2011. Dr n. med. Katarzyna Lubecka jest pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym w większości prac i ma dominujący wkład w opracowanie koncepcji, wykonanie badań oraz przygotowanie manuskryptów. Opublikowane wyniki są wartościowe i wnoszą nową wiedzę do prezentowanej dziedziny,

posiadają także potencjał aplikacyjny i spełniają ustawową definicję osiągnięcia naukowego na stopień naukowy doktora habilitowanego.

Na podstawie oceny całokształtu działalności naukowo-badawczej, dydaktycznej i popularyzatorskiej oraz współpracy naukowej dr n.med. Katarzyny Lubeckiej stwierdzam, że zostały spełnione kryteria stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego, w brzmieniu określonym Ustawą o Stopniach i Tytule Naukowym z dnia 14 marca 2003 roku z późniejszymi zmianami (Dz. U. z 27 września 2017 r., poz. 1789, tekst jednolity) oraz Rozporządzeniem Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011 roku (Dz. U. 2011 Nr 196, poz. 1165), co upoważnia mnie do zarekomendowania Komisji w postępowaniu habilitacyjnym dr n .med. Katarzyny Lubeckiej oraz Wysokiej Radzie Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi poparcia wniosku o nadanie dr n. med. Katarzynie Lubeckiej stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych, w dyscyplinie biologia medyczna.



Aneta Koceva-Chyla