



Prof. dr hab. n. med. dr h. c. Anna Nasierowska-Guttmejer

Centrum Patomorfologii

Państwowy Instytut Badawczy MSWiA w Warszawie

Warszawa, 30.05.2024

RECENZJA OSIĄGNIĘCIA I DOROBKU NAUKOWEGO

DR MED. EDYTY WIECZOREK

***„GENETYCZNE MARKERY WYSTĄPIENIA I WZNOWY
RAKA PĘCZERZA MOCZOWEGO”***

W POSTĘPOWANIU AWANSOWYM NA STOPIEŃ DOKTORA HABILITOWANEGO NAUK MEDYCZNYCH I NAUK O ZDROWIU W DZIEDZINIE NAUKI O ZDROWIU

Podstawą niniejszej recenzji były dokumenty przesłane przez Instytut Medycyny Pracy imienia prof. dra Jerzego Nofera w Łodzi za pośrednictwem Rady Doskonałości Nauki zawierające dane dotyczące

1. Autoreferat
2. Wykaz osiągnięć naukowych wraz z analizą bibliometryczną o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późniejszymi zmianami
3. Cyklu powiązanych tematycznie sześciu publikacji naukowych wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

Przedłożone dokumenty dają wystarczającą podstawę do rzetelnej oceny osiągnięć i aktywności naukowej Kandydatki.

I. OCENA DOROBKU NAUKOWEGO

Dane osobowe

Dr n. med. Edyta Wieczorek w 2004 roku ukończyła na Politechnice Łódzkiej na Wydziale Biotechnologii i Nauk o Żywności kierunek Ochrona Środowiska uzyskując tytuł inżyniera, rok później na tym samym Wydziale kierunek Biotechnologii zdobywając tytuł naukowy magistra.

Od 2008 roku do chwili obecnej Habilitantka zatrudniona jest w Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi zdobywając doświadczenie i kolejne tytuły naukowe. W latach 2008 – 2017 zatrudniona była w Zakładzie Toksykologii i Kancerogeny kolejno na stanowiskach asystenta technika, specjalisty inżynieryjno-technicznego, starszego specjalisty i asystenta. W 2017 roku uzyskała stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Rola wybranych metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej i tkankowych inhibitorów metaloproteinaz w raku pęcherza moczowego”, której promotorem była dr hab. Edyta Reszka, prof. IMP. Od 2017 do 2021 roku jako adiunkt zatrudniona była w Zakładzie Genetyki Molekularnej i Epigenetyki, a od 2021 roku do chwili obecnej w Zakładzie Badań Translacyjnych.

Dane bibliometryczne

Habilitantka jest autorem lub współautorem 46 publikacji o łącznym IF 138,6 i punktacji MEIN 2674, w tym 28 po uzyskaniu stopnia doktora. W 13 artykułach o IF równym 30,8 i punktacji MEIN 699 jest pierwszym autorem lub autorem korespondencyjnym, w tym 9 z nich o IF równym 25,7 to artykuły oryginalne.

Wskaźnik cytowań według Web of Science Core Collection wynosi 682 i z autocytowaniami 709, a wg Scopus odpowiednio 745 i 771.

Indeks Hirscha według danych obu baz wynosi 16.

Zakres działalności naukowej.

Zakres działalności naukowej Habilitantki dotyczy zagadnień medycznych, szczególnie onkologicznych i biologii molekularnej, co obecnie jest bardzo aktualnym i nowoczesnym trendem w poznaniu biologii nowotworów. Niniejsza wiedza z zakresu nauk podstawowych przekłada się na poznanie przebiegu choroby nowotworowej i określenie biomarkerów predykcyjnych w podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Podkreślenia wymaga, iż dr Edyta Wieczorek, która nie jest lekarzem, swoje zainteresowania i osiągnięcia naukowe

ukierunkowała na pacjenta, poznanie biologii nowotworu, kancerogenezę, diagnostykę i leczenie. W ramach osiągnięcia naukowego, stanowiącego podstawę postępowania habilitacyjnego, zbadała zagadnienia dotyczące znaczenia i możliwości wykorzystania molekularnych markerów ryzyka wystąpienia raka pęcherza moczowego i jego wznów. Zwróciła uwagę na metodę qRT-PCR, dokładną i czułą technikę służącą do analizowania profili mRNA, miRNA i lncRNA celem diagnozowania i monitorowania choroby pacjentów. Analizy statystyczne ujawniają powiązania poszczególnych biomarkerów z danymi klinicznymi. Główny nurt badawczy Habilitantka przedstawiła w postaci wyników z badań podstawowych opublikowanych w pracach oryginalnych, a następnie podsumowała jako międzynarodowe osiągnięcia naukowe w pracach przeglądowych.

W ramach kolejnych zagadnień badawczych Habilitantka zainteresowała się pracą zmianową wśród pielęgniarek i położnych i narażenia ich na sztuczne światło w nocy, co zaowocowało 4 publikacjami. Kolejny temat dotyczył zaburzeń molekularnych markerów w depresji. Następnie zwróciła uwagę na przypuszczalne i nowe mechanizmy jak zmiana okołodobowej ekspresji genów, mogących odgrywać kluczową rolę w wielu procesach fizjologicznych, w tym w raku piersi.

Zakres badań naukowych podjętych przez Habilitantkę oceniam wysoko. Dotyczą najbardziej neuralgicznych i ważnych dziedzin w medycynie, łączą zagadnienia diagnostyczne i kliniczne ze zdobyczami nauk podstawowych.

II. OCENA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe stanowiące rozprawę habilitacyjną nt.

„GENETYCZNE MARKERY WYSTĄPIENIA I WZNOWY RAKA PĘCHERZA MOCZOWEGO”

jest podstawą do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego przez dr n med. Edytę Wieczorek. Składa się ono z **cyklu 6 powiązanych tematycznie publikacji naukowych**, opublikowanych w czasopismach naukowych w latach 2017 – 2023 o łącznym IF 22,5; punktacji MNiSW i MEiN 610 pkt, Liczba cytowań w Web of Science: 98 cytowań (29.08.2023). W pięciu pracach Habilitantka jest pierwszym autorem (83%), a korespondencyjnym w 4 pracach (67%). Badania zostały opublikowane w czasopismach anglojęzycznych o zasięgu międzynarodowym; Anticancer Research, Clinica Chimica Acta, Cancers, International Journal Cancer, Neoplasma i Medycyna Pracy. Niniejsze osiągnięcie naukowe bazujące na wynikach **trzech oryginalnych badań własnych (H1, H3, H5) i trzech pracach przeglądowych (H2, H4, H6)**,

Celem naukowym osiągnięcia będącego podstawą do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego było **sprawdzenie znaczenia domniemanych molekularnych biomarkerów ryzyka wystąpienia i wznowy raka pęcherza moczowego** poprzez zbadanie ekspresji genów kodujących enzymy antyoksydacyjne (oryginalna publikacja **H1**), enzymy cytoprotekcyjne wpływające na status redoks (oryginalna publikacja **H3**), czy ekspresja genów antygenów niezbędna do prezentacji ich nowotworowym komórkom T w połączeniu z genotypowaniem (oryginalna publikacja **H5**). Ponadto celem było **podsumowanie dotychczasowej wiedzy w zakresie genetycznych markerów ryzyka wystąpienia i wznowy raka pęcherza moczowego** tj. mRNA, miRNA i lncRNA (publikacja przeglądowa **H2**), ekspresji genów cząsteczki głównego układu zgodności tkankowej klasy I oraz elementy przetwarzania i prezentacji tego antygeny (publikacja przeglądowa **H4**) a także wiedzy dotyczącej interakcji pomiędzy genami a narażeniem zawodowym w ryzyku zachorowania na raka pęcherza moczowego (publikacja przeglądowa **H6**).

Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego

Publikacja I

H1) Edyta Wieczorek, Zbigniew Jabłonowski, Bartłomiej Tomasik, Jolanta Gromadzińska, Ewa Jabłońska, Tomasz Konecki, Wojciech Fendler, Marek Sosnowski, Wojciech Wąsowicz, Edyta Reszka. *Different Gene Expression and Activity Pattern of Antioxidant Enzymes in Bladder Cancer*. Anticancer Res. 2017 Feb;37(2):841-848. **IF2017: 1,9 , Punktacja MNiSW i MEiN: 20**

Habilitantka w niniejszej pracy oryginalnej zbadła różnice w ekspresji genów *CAT*, *GPXI*, *SOD2* między kontrolami a pacjentami w czasie rozpoznania i wznowy choroby. Porównanie trzech grup wykazało znaczącą różnicę między grupą kontrolną i grupami pacjentów w wymienionych punktach czasowych dla ekspresji genu *GPXI* ($p=0,014$). Przedstawione wyniki wskazują na wyższą ekspresję genu *GPXI* u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego. Ekspresję genów *CAT*, *GPXI* i *SOD2* porównano z cechami guza, jak stopień zaawansowania nowotworu i stopień zróżnicowania nowotworu u pacjentów w momencie rozpoznania raka pęcherza moczowego. Nie było istotnych różnic pomiędzy ekspresją genów wg stadium nowotworu (odpowiednio $p=0,692$, $p=0,222$ i $p=0,352$). Podwyższoną ekspresję genu *GPXI* obserwowano w słabo zróżnicowanych guzach (G2 i G3), ale nie była ona istotna statystycznie ($p=0,317$). Ekspresja genów *CAT* i *SOD2* nie była związana ze stopniem zróżnicowania nowotworu ($p=0,664$ i $p=0,457$). Wyniki pracy sugerują, że różne wzorce ekspresji genów wiążą się z czasem nawrotu. Wszyscy pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy tj. ze wczesną lub późniejszą wznową, stosując 1 rok jako wartość odcięcia. Ten podział zastosowano u pacjentów w momencie diagnozy i nawrotu. Habilitantka zauważyła zmiany w ekspresji genów związane z

czasem nawrotu. W szczególności ekspresja genów *CAT* i *SOD2* może uczestniczyć we wznowie raka. Ekspresja genów *CAT* i *SOD2* była istotnie niższa u pacjentów z wcześniejszym nawrotem <1 roku od TURBT. Podsumowują Habilitantka stwierdziła, że szczególnie ekspresja genu *CAT* jest ważna we wznowie raka pęcherza moczowego i nawet na tej podstawie można przewidywać wznowę raka na wczesnym etapie choroby.

Publikacja II

H2) Edyta Wiczorek, Edyta Reszka: *mRNA, microRNA and lncRNA as novel bladder tumor markers*. Clin Chim Acta. 2018 Feb;477:141-153. doi: 10.1016/j.cca.2017.12.009.

IF2018: 2,7 Punktacja MNiSW i MEiN: 40

Praca przeglądowa została napisana na zaproszenie Reviews Editor Pana Gregory S. Makowski.

Habilitantka w pracy przeglądowej przedstawiła dane dotyczą przeglądu i podsumowania najnowocześniejszych badań obejmujących nowe molekularne markery w raku pęcherza moczowego z wykorzystaniem oznaczeń we krwi, moczu i tkankach, także w połączeniu z badaniami komórkowymi. Uwagę zwrócił na badania, w których opisywano związek między poziomami ekspresji genów, miRNA, lncRNA a głównymi cechami patologicznymi guza, a także wynikami klinicznymi. W sumie 16 opracowań dotyczących mRNA, 34 miRNA i 37 lncRNA zostało wyselekcjonowanych w celu przedstawienia niniejszego tematu. Niniejsza praca jest bardzo obszerna i szczegółowo prezentuje wiedzę na badany przez Habilitantkę temat. W podsumowaniu stwierdzono, że biomarkery genetyczne i epigenetyczne ulegają różnej ekspresji u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego i ważne jest, aby zwrócić uwagę, że panel lub model może prowadzić do skuteczniejszych terapii raka. Połączenie patologii molekularnej i profilowania ekspresji (panel mRNA, miRNA i lncRNAs) byłoby przydatne w analizie obejmującej specyficzne podtypy raka pęcherza moczowego.

Publikacja III

H3) Edyta Reszka, Monika Lesicka, Edyta Wiczorek, Ewa Jabłońska, Beata Janasik, Maciej Stępnik, Tomasz Konecki, Zbigniew Jabłonowski: *Dysregulation of Redox Status in Urinary Bladder Cancer Patients*. Cancers (Basel). 2020 May 21;12(5):1296. doi:

10.3390/cancers12051296. **IF2020: 6,6 Punktacja MNiSW i MEiN: 140**

W kolejnej pracy oryginalnej Habilitantka na podstawie przeprowadzonych badań zaobserwowała zmiany ekspresji 13 z 25 cytoprotekcyjnych genów we krwi pacjentów z rakiem pęcherza moczowego w porównaniu z grupą referencyjną. Istotną statystycznie obniżoną ekspresję stwierdzono dla *KEAP1*, *SEPWI*, *OGG1* i *DNMT1*. Obniżony poziom ekspresji *KEAP1*, *OGG1* i *SEPWI* był istotnie

związany ze zwiększonym ryzykiem raka pęcherza moczowego. Natomiast niższa ekspresja *SRXN1* ($p = 0,01$) i *PRDX1* ($p = 0,06$) wiązała się z większym prawdopodobieństwem nawrotu raka pęcherza moczowego. Wyniki tego badania wskazały na rozregulowanie stanu redoks we krwi pacjentów z rakiem pęcherza moczowego. Dodatkowo, zwróciły uwagę na znaczenie określonych zaangażowanych genów w szlaku *KEAP1/NRF2/ARE* — *KEAP1*, *OGG1*, gen kodujący selenoproteinę *SEPW1* i metylaza DNA *DNMT1* — w etiologii raka pęcherza moczowego. Zdaniem Habilitantki, wiarygodność testowanych biomarkerów stanu redoks musi zostać udowodniona w większych kohortach pacjentów z rakiem pęcherza moczowego w badaniach kliniczno-kontrolnych i prospektywnych badaniach epidemiologicznych

Publikacja IV

H4) Edyta Wieczorek, Malgorzata A Garstka: *Recurrent Bladder Cancer in Aging Societies: Importance of Major Histocompatibility Complex Class I Antigen Presentation.* Int J Cancer. 2021 Apr 15;148(8):1808-1820. doi: 10.1002/ijc.33359. **IF2021: 7,3 Punktacja MNiSW i MEiN: 140**

W kolejnej pracy Habilitantka zwraca uwagę na rolę kompleksu MHC klasy I/antygen nowotworowy przez CTL prowadzącego do zniszczenia komórek nowotworowych. Brak ekspresji antygeny specyficznego dla nowotworu, obniżenie lub utrata ekspresji MHC klasy I lub upośledzenie szlaku prezentacji antygeny MHC klasy I może skutkować wystąpieniem, progresją, nawrotem i przerzutami raka pęcherza moczowego. Zwróciła uwagę, że rak pęcherza moczowego MHC klasy I-heterogenny i ujemny może nawrócić po TURBT, a nawet dawać przerzuty z powodu nieskutecznej odpowiedzi immunologicznej. Wymieniony typ raka pęcherza moczowego może wytworzyć nawracające lub przerzutowe zmiany. Dlatego nie tylko poziomy powierzchniowe, ale także analiza molekularna typu zmian MHC klasy I ma kluczowe znaczenie dla przewidywania np. wyniku immunoterapii. Praca niniejsza ma istotny aspekt kliniczny, który może być decydujący przy planowaniu terapii nowotworu.

Publikacja V

H5) Edyta Wieczorek, Zbigniew Jablonowski, Monika Lesicka, Ewa Jablonska, Piotr Kutwin, Edyta Reszka, Malgorzata Garstka: *Genetic contributions of MHC class I antigen processing and presentation pathway to bladder cancer risk and recurrence.* Neoplasma. 2022 Mar;69(2):443-455. doi: 10.4149/neo_2021_210805N1113. **IF2021: 3,0 Punktacja MNiSW i MEiN: 70**

W niniejszej pracy oryginalnej Habilitantka podjęła się zbadania polimorfizmów genetycznych modulujących ryzyko raka pęcherza moczowego w zakresie: *ERAP1* rs1056893, *ERAP2* rs251339,

TAP1 rs1057141, rs1135216, *TAP2* rs241447, rs241448, *TAPBP* rs3106189, rs2071888 i porównała uzyskane wyniki z 503 danymi z populacji europejskiej w ramach projektu 1000 Genomes Project. Wykazała, że ekspresja SNP i mRNA składników APP MHC klasy I może być związana z rakiem pęcherza moczowego. Według dostępnych danych Habilitantka stwierdziła, że jest to pierwsze badanie opisujące funkcjonalny wpływ SNP na ekspresję mRNA w tkance pęcherza oraz związek genów APP MHC klasy I z ryzykiem wystąpienia, nawrotu i przeżycia bez wznowy raka pęcherza moczowego rs1861493. W podsumowaniu stwierdziła, że nowe dostępne techniki oparte na genetyce pozwalają badać funkcjonalność wariantów genetycznych. W połączeniu z informacjami o czynnikach środowiskowych i behawioralnych modyfikujących ryzyko raka pęcherza moczowego, metody te mogą pozwolić na opracowanie bardziej kompleksowej diagnostyki i terapii

Publikacja VI

H6) Edyta Wiczorek, Anna Wolniakowska, Joanna Roszak, Robim M. Rodrigues, Tamara Vanhaecke, Edyta Reszka: *Gene-occupation interactions: a review of the literature on bladder and prostate cancer*. Med Pr. 2023 May 16:165982. doi:10.13075/mp.5893.01361.

IF2022: 1,0 Punktacja MNiSW i MEiN: 200

W kolejnej pracy przeglądowej Habilitantka przeszukała bazy PubMed/Medline znajdując 50 badań populacyjnych, które dotyczyły w szczególności polimorfizmów genetycznych genów zaangażowanych w 1) procesy detoksykacji ksenobiotyków (S-transferaza glutationowa, N-acetylotransferaza, cytochrom P450, UDP-glukuronylotransferaza), 2) stres oksydacyjny (peroksydaza glutationowa 1, dysmutaza ponadtlenkowa manganu, katalaza), 3) zmianę zdolności naprawy DNA (naprawa promienia X z komplementacją krzyżową 1, naprawa przez wycięcie zasad, naprawa przez wycięcie nukleotydów), 4) supresję nowotworów (gen *TP53*) oraz 5) geny szlaku witaminy D (gen receptora witaminy D). Zwróciła uwagę, że polimorfizm genetyczny stanowić może także potencjalny biomarker dla raka pęcherza moczowego i raka gruczołu krokowego. Genetyczne podstawy raka pęcherza moczowego i raka gruczołu krokowego zyskują coraz większą uwagę i coraz więcej dowodów, zwłaszcza w badaniach interakcji gen-środowisko. Podsumowując, zwróciła uwagę na polimorfizm genetyczny, który może stanowić potencjalny biomarker dla raka pęcherza moczowego i raka gruczołu krokowego, a genetyczne podstawy nowotworów zyskują coraz większą uwagę i coraz więcej dowodów, zwłaszcza w badaniach interakcji gen-środowisko.

Ocena osiągnięcia naukowego w postępowaniu habilitacyjnym

Dr Edyta Wiczorek podjęła się wraz z zespołem współpracowników Instytutu Medycyny Pracy imienia prof. dra Jerzego Nofera w Łodzi opracowania w bardzo dogłębny i naukowy sposób opracowania genetycznych markerów wystąpienia i wznowy

raka pęcherza moczowego. Habilitantka wykazała się dużą erudycją popartą rozległą wiedzą na temat biologii, diagnostyki i leczenia raka pęcherza moczowego. Szczególną uwagę zwróciła na kryteria ryzyka powstawania nawrotów tego nowotworu wykorzystując kalkulator ryzyka europejskiej organizacji - European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), jednocześnie zwracając uwagę, iż żadna z wymienianych cech guza nie jest wiarygodna w przewidywaniu przebiegu choroby i ryzyka nawrotu u pacjentów po terapii TURBT. Bardzo szeroko uzasadniła, że badania genetyczne stanowią kolejny etap badań nad oceną ryzyka wystąpienia raka pęcherza moczowego. W pracach oryginalnych osiągnięcia naukowego dr Edyta Wieczorek opracowała koncepcję i cele badania, dokonała wyboru narzędzi badawczych, przeprowadziła badania, przygotowała bazę danych z wynikami i statystyczne opracowanie wyników, opracowała materiał badawczy i wnioski oraz przygotowała manuskrypt wraz z dyskusją do druku, przeglądem piśmiennictwa, złożyła manuskrypty, odpowiedziała na uwagi recenzentów, przeprowadziła korespondencję z recenzentami i wydawnictwem. Podobnie w pracach przeglądowych osiągnięcia naukowego Jej udział był wiodący. Habilitantka wykazała się bardzo dobrą znajomością tematyki w dziedzinie nauk podstawowych, która była podstawą publikacji stanowiących osiągnięcia naukowe. Kluczowe okazały się polimorfizmy genów, zaburzenia epigenetyczne i czynniki środowiskowe, które mają wpływ na wystąpienie raka pęcherza moczowego, jego przebieg, wystąpienie wznowy i mogą ewentualnie być czynnikami predykcyjnymi w terapii nowotworu. Oprócz wykonanej pracy badawczej z użyciem dedykowanych do badania technik, Habilitantka wykazała się bardzo dobrą umiejętnością podsumowania wyników i wyciągnięcia wniosków. Podkreślenia wymaga dobra znajomość wiedzy podstawowej połączona z szerokim zakresem piśmiennictwa, na które powołuje się Habilitantka. Osiągnęła postawiony cel podjęcia się bardzo obszernego monotematycznego cyklu artykułów, które uzyskały pozytywne recenzje u ekspertów w wiodących naukowych czasopismach. Podjęty temat przez dr Edytę Wieczorek wnosi istotną wiedzę podstawową w zakresie diagnostyki i rokowania raka pęcherza moczowego. Może być bezdyskusyjnie istotnym głosem w dalszych badaniach na ten niezwykle ważny temat z klinicznego punktu widzenia. Osiągnięcia naukowe Habilitantki znajduje się w nurcie nowoczesnego i aktualnego kierunku badań nowotworów z przełożeniem na diagnostykę poszerzona o biologię molekularną, klasyfikacje morfologiczno-molekularne i molekularne czynniki predykcyjne dzielące chorych w zależności od przewidywanego rokowania oraz odpowiedzi na terapię.

III. OCENA ISTOTNEJ AKTYWNOŚCI NAUKOWEJ; DOROBKU NAUKOWEGO POZA CYKLEM PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH OSIĄGNIĘCIE NAUKOWE Z POSTĘPOWANIU HABILITACYJNYM

Dorobek naukowy poza osiągnięciem w postępowaniu habilitacyjnym obejmuje 22 publikacje o sumarycznym Impact Factor 73,1, oraz punktacji MNiSW i MEiN wynoszącej 1590.

Niniejszy dorobek stanowią trzy obszary tematyczne.

Pierwszy z nich stanowią 4 prace o pracy zmianowej wśród pielęgniarek i położnych oraz narażenia ich na sztuczne światło w nocy. Sumaryczny ich Impact Factor wynosi 10,5 (400 punktów MNiSW i MEiN), zostały zacytowane łącznie 40 razy według bazy Web of Science. Najnowsze dowody sugerują, że czynniki środowiskowe i styl życia mogą modyfikować metylację DNA. W pracach zbadano zaburzenia genetyczne i epigenetyczne w genach *BRCA1* i *BRCA2*, *CDKN2A*, *PER1*, *PER2* i *BMAL1*.

Drugi zakres zainteresowań naukowych Habilitantki dotyczy molekularnych markerów w depresji. Stanowią go cztery prace o sumarycznym Impact Factor wynoszącym 16,7 (370 punktów MNiSW i MEiN), zostały zacytowane łącznie 24 razy według bazy Web of Science. Podstawą ich jest wiedza o biomarkerach stanu globalnej metylacji DNA mogących mieć związek z różnymi chorobami i stanami psychicznymi, w tym: chorobą afektywną dwubiegunową, lękiem i dużą depresją. Grupy badawcze obejmowały pacjentów z chorobą afektywną jednobiegunową i chorobą afektywną dwubiegunową typu I i II, dużą depresją oraz grupę kontrolną. Wyniki naszych badań sugerują m.in. prawdopodobieństwo różnicowania choroby afektywnej jednobiegunowej i chorobą afektywnej dwubiegunowej typu I i II na podstawie profilowania transkryptomycznego. Uzyskane wyniki mogą wnieść istotne dane na temat patogenezy wymienionych chorób.

Trzeci nurt badań stanowią trzy prace, których sumaryczny Impact Factor wynosi 9,8 (340 punktów MNiSW i MEiN), zostały zacytowane łącznie 60 razy według bazy Web of Science. Autorzy niniejszych badań zwracają potwierdzają hipotetyczną rolę genów okołodobowych w karcinogenezie raka piersi i wskazują prawdopodobne biomarkery podatności na raka piersi. Nieprawidłowy wzorzec metylacji w wymienionych genach może dostarczyć informacji, które można wykorzystać jako nowe biomarkery w klinice i epidemiologii molekularnej.

Podsumowując, można zwrócić uwagę na interesujący kierunek zainteresowań naukowych Habilitantki z zakresy etiologii, epidemiologii i czynników środowiskowych chorób nienowotworowych i nowotworów poparty wiedzą nauk podstawowych z dziedziny biologii molekularnej, zaburzeń genetycznych i epigenetycznych.

Przeprowadzone badania i uzyskane przez Autorów wyniki, w których wiodącą rolę odegrała dr Edyta Wieczorek, wskazują na interdyscyplinarne podejście ze szczególnym zwróceniem uwagi na uwarunkowania środowiskowe chorób. Wysoko oceniam zakres wiedzy i techniki badawcze w przedstawionych cyklach badań zakończonych cytowanymi publikacjami o szerokim zasięgu.

IV. STAŻE I SZKOLENIA W ZAGRANICZNYCH I KRAJOWYCH OŚRODKACH NAUKOWYCH

1. Pobyt szkoleniowy na The School of Oncology w Albufeira (16.10-20.10.2017 r.)

Tygodniowy program szkoleniowy „*Training in Translational Oncology for Physicians and Scientists*” w Portugalii. Organizatorem szkolenia było Niemieckie Konsorcjum ds. Raka (DKTK), które jest jednym z sześciu Niemieckich Ośrodków Badań nad Zdrowiem (DZG). Habilitantka prezentowała plany swojego grantu Preludium 12 na prezentacji posterowej pt. „*Genetic polymorphism in MHC I antigen presentation pathway: TAP, ERAAP, TAPBP and IFN-GAMMA in non-muscle-invasive bladder cancer*”. Wiedzę uzyskaną na szkoleniu wykorzystałam przy dalszej realizacji tego grantu i publikowaniu jego wyników w publikacji pt. „*Genetic contributions of MHC class I antigen processing and presentation pathway to bladder cancer risk and recurrence*” (praca z osiągnięcia **H5**).

2. Pobyt szkoleniowy na Uniwersytecie w Mediolanie (10-27.05.2022 r.)

Trzytygodniowe szkolenie naukowe w formie praktycznego kursu pt. „*Skin models to assess contact allergens*” w Department of Pharmacological and Biomolecular Science na Università degli Studi di Milano (UMIL). Doświadczenie zdobyte w laboratorium *in vitro* dało Habilitantce wiedzę z zakresu badań *in vitro*, pracy z liniami komórkowymi i umożliwiło napisanie projektu statutowego PnP/IMP/14/2022 pt. „*Regulacja kancerogenezy poprzez epigenetyczną modulację receptora androgenowego z zastosowaniem 3,3'-diindolilometanu w liniach komórkowych raka pęcherza moczowego*”,

3. Pobyt szkoleniowy na Uniwersytecie w Brukseli (29.08-16.09.2022 r.)

Trzytygodniowe szkolenie naukowe w formie praktycznego kursu pt. „*TWINALT – Best practices for hepatic in vitro models*” w Departamencie In Vitro Toxicology and Dermato-cosmetology na Uniwersytecie w Brukseli Vrije Universiteit Brussel (VUB Health Campus). Wiedza zdobyta na tym wyjeździe została przez Habilitantkę wykorzystana do przeprowadzenia badań w laboratorium *in vitro*, co zaowocowało realizacją półtorarocznego

projektu statutowego PnP/IMP/14/2022 pt.: „Regulacja kancerogenezy poprzez epigenetyczną modulację receptora androgenowego z zastosowaniem 3,3'-diindolilometanu w liniach komórkowych raka pęcherza moczowego”. Celem tego projektu było m.in. kontynuowanie nawiązanej współpracy z naukowcami z Uniwersytetu w Brukseli, a także złożenie wniosku grantu Sonata 18 w NCN pt.: „Epigenetyczna modulacja receptora androgenowego przez bioaktywne fitochemikalia w liniach komórkowych raka pęcherza moczowego” oraz opublikowanie pracy przeglądowej pt. „Gene-occupation interactions: a review of the literature on bladder and prostate cancer”, gdzie współautorami publikacji są naukowcy z Departamentu In Vitro Toxicology and Dermato-cosmetology na Uniwersytecie VUB, praca z osiągnięcia w której jestem pierwszym autorem (H6).

V. WSPÓŁPRACA Z OŚRODKAMI NAUKOWYMI POLSKIMI I ZAGRANICZNYMI

Współpraca z zagranicznymi ośrodkami naukowymi (8)

1. W roku 2008 Habilitantka rozpoczęła współpracę z norweskim instytutem - National Institute of Occupational Health, Department of Chemical and Biological Work Environment z Oslo. Dzięki tej współpracy i realizacji projektów PNRF-243-AI-1/07 i PNRF/EOG 89/2013 CLOCKSHIFT była możliwość rozpoczęcia badań epidemiologicznych wśród pielęgniarek prowadzonych na szeroką skalę.

2. W 2016 roku nawiązała kontakt międzynarodowy i rozpoczęłam współpracę naukową z School of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Chiny z laboratorium zajmującym się tematyką autoimmunologiczną i prezentacją antygenu MHC klasy I.

3. Międzynarodowe kontakty pozwoliły także na zrealizowanie projektów we współpracy z ośmioma jednostkami z Włoch, Austrii, Francji, Szwecji, Chin czy Pakistanu:

1) Division of Epidemiology and Biostatistics, European Institute of Oncology, Milan (**P1, P3**),

2) Molecular and Pharmaco-Epidemiology Unit, Department of Experimental Oncology, European Institute of Oncology, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Milan (**P16, P18, P40**),

3) Harbin Medical University, Harbin (**P35**),

4) Department of Internal Medicine I, Division of Hematology and Hemostaseology, Medical University of Vienna (P37),

5) Department of Hematological Biology, Pitié-Sapêtrière Hospital, Sorbonne University, France (P37),

6) Division of Immunology and Allergy, Department of Medicine, Karolinska Institutet and Karolinska University Hospital, Stockholm (P37),

7) Department of Molecular and Translational Medicine, University of Brescia (P40),

8) Department of Molecular Oncology, Institute of Biomedical and Genetic Engineering

Współpraca z ośrodkami naukowymi w Polsce (10)

1) Klinika Chirurgii Onkologicznej, Wojewódzkie Centrum Onkologii, Szpital im. Kopernika w Łodzi (P15, P27),

2) Oddział Chirurgii Onkologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny (P21, P29, P31, P32, P45),

3) Katedra Bromatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku (P21, P40),

4) Katedra Dietetyki, Wydział Nauk o Żywieniu Człowieka i Konsumpcji, SGGW (P28, P30),

5) Zakład Genetyki Psychiatrycznej, Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu (P36, P38, P39, P44),

6) Klinika Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny (P37),

7) Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny (P37),

8) Centrum Płodności i Rozrodu Invicta, Laboratorium Molekularne, Sopot (P37),

9) Klinika Patologii Katedry Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi (P45),

10) Katedra Fizjoterapii Onkologicznej Uniwersytet Medyczny w Łodzi (P45).

Habilitantka wyjątkowo aktywnie współpracowała z ośrodkami naukowymi i krajowymi. Owocem kooperacji z naukowcami z różnych dziedzin medycznych jest obszerny dorobek naukowy, w tym 6 publikacji konsekwentnie powiązanych tematycznie i osiągnięcie naukowe stanowiących w postępowaniu habilitacyjnym oraz uczestnictwo w 27 projektach badawczych.

VI. UDZIAŁ W PROJEKTACH BADAWCZYCH

Dr Edyta Wieczorek uczestniczyła w realizacji 27 projektów badawczych, w tym 22 krajowych (18 projektów przed uzyskaniem stopnia doktora) i 5 międzynarodowych (2 projekty przed uzyskaniem stopnia doktora). Finansowanie projektów było ze środków m.in. Granty polsko-norweskie (PNRF), Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSzW), Narodowego Centrum Nauki (NCN), Program Badań Stosowanych (PBS), Narodowy Program Zdrowia (NPZ), Program Operacyjny Innowacyjna Gospodarka (POIG) z Narodowego Centrum Badań i Rozwoju (NCBR), czy programy Unii Europejskiej tj. Horyzont 2020, European Human Biomonitoring Initiative.

VII. CHARAKTERYSTYKA DOROBKU DYDAKTYCZNEGO

Habilitantka uczestniczyła w prowadzeniu staży i praktyk laboratoryjnych organizowanych przez Instytut Medycyny Pracy w laboratorium Zakładu Genetyki Molekularnej i Epigenetyki. Zajęcia organizowane były dla studentów kierunków: biotechnologia, mikrobiologia, biologia molekularna, genetyka lub pokrewne. W latach 2015-2019 kilkakrotnie była opiekunem studentów głównie z Uniwersytetu Łódzkiego, Politechniki Łódzkiej, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Opieka nad studentami polegała na przedstawianiu i zapoznawaniu studentów z technikami badawczymi wykorzystywanymi w epidemiologii molekularnej w tym izolacja genomowego DNA, całkowitego RNA, syntezy cDNA i dalszej analizy polimorfizmu genetycznego, ekspresji genów w ludzkim materiale biologicznym.

VIII. DZIAŁALNOŚĆ ORGANIZACYJNA I WSPÓŁPRACA Z TOWARZYSTWAMI NAUKOWYMI

Od 2017 roku Habilitantka jest członkiem Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego i pełni funkcję Członka Komisji Rewizyjnej Oddziału Łódzkiego,

W latach 2020-2021 była członkiem zespołu redakcyjnego czasopisma *Journal of Clinical Medicine* IF2021=4,964 i jako Guest Editor tworzyła Special Issue „*Circadian Genes and Lifestyle-Related Cancer*”,

Od roku 2021 pełni funkcję Zastępcy Redaktor Naczelnej jako członek zespołu redakcyjnego międzynarodowego impaktowanego czasopisma *Medycyna Pracy* z IF2022=1,000 i punktacja MNiSW i MEiN=200.

Jest członkiem Rady Naukowej Instytutu Medycyny Pracy imienia prof. dra med. Jerzego Nofera wybranym na okres 4 lat tj. na lata 2021 – 2025 w głosowaniu tajnym, w drodze wyborów przeprowadzonych w Instytucie w dniu 28 czerwca 2021 roku.

IX. DZIAŁALNOŚĆ NA RZECZ POPULARYZACJI NAUKI

Dr Edyta Wieczorek aktywnie uczestniczyła w różnych formach działalności na rzecz popularyzacji nauki. Można do nich zaliczyć;

W 2005 roku – uczestnictwo w nagraniach do filmów edukacyjnych z łódzką telewizją TVP Łódź w postaci cyklu reportaży dotyczących zagadnienia „Zdrowie, praca, środowisko”. Nagrania były realizowane z projektu Syscancer - Zintegrowany system informatyczny wspomagający badania nad nowotworami pochodzenia środowiskowego, współfinansowanego przez Unię Europejską ze środków Europejskich Funduszu Rozwoju Regionalnego. Cykl filmów znajduje się pod linkiem <https://lodz.tvp.pl/21104464/17052015>, W 2021 rok - dla Narodowego Programu Zdrowia podjęła inicjatywy na rzecz profilaktyki chorób zawodowych i związanych z pracą, opracowanie manuskryptu dotyczącego indywidualnych uwarunkowań genetycznych, ekspozycji na związki chemiczne w środowisku pracy a wystąpieniem choroby. Broszura miała na celu dostarczenie czytelnikowi podstawowej wiedzy w zakresie indywidualnych czynników genetycznych, które mogą wpływać na zdrowie pracujących w warunkach narażenia na czynniki szkodliwe. Broszura skierowana była przede wszystkim do pracowników i pracodawców, ale także do specjalistów medycyny pracy, świadczeniodawców w ramach opieki Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), specjalistów BHP, pracowników naukowych i wszystkich zainteresowanych tematyką genetycznych markerów prognostycznych. Manuskrypt współautorstwa Ewa Jabłońska, Edyta Reszka, Edyta Wieczorek nosi tytuł *Indywidualne uwarunkowania genetyczne a choroby związane z pracą*. Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. J. Nofera 2021, ISBN 978-83-63253-48-6,

W 2022 roku wygłosiła wykład popularyzujący naukę pt. „*Modele hepatocytów in vitro: od wiedzy do know-how*” na jednym z posiedzeń naukowych Oddziału Łódzkiego Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego

W 2022 roku na stronach serwisu LinkedIn utworzyła stronę o nazwie „Journal „Medycyna Pracy” poświęconą zagadnieniom naukowym dotyczącym medycyny pracy i zdrowia publicznego. Piszę i umieszczam na stronie posty, teksty tematyczne dotyczące i promujące publikacje, które zostały opublikowane w czasopiśmie,

W 2023 roku dzięki projektowi TWINALT uczestniczyła w nagraniach promujących wiedzę w zakresie „Alternatywa dla zwierząt w laboratoriach”. Film upubliczniający naukę był transmitowany kilkakrotnie w telewizji TV TOYA i jest także do obejrzenia na stronie internetowej tvtoya.pl.

Od roku 2014 jest recenzent w międzynarodowych czasopismach wpisanych w bazę JCR, łącznie Habilitantka zrecenzowała 93 publikacji. Większość z tych recenzji została zamieszczona i potwierdzona przez czasopisma na stronie www.webofscience.com/wos/op/peer-reviews/summary. W latach 2014-2017 przed uzyskaniem stopnia doktora wykonała recenzje 19 artykułów naukowych dla 15 czasopism międzynarodowych.

X. WNIOSEK KOŃCOWY

Po przeanalizowaniu dostarczonej dokumentacji obejmującej zakresem dorobek zawodowy, naukowy, dydaktyczny i organizacyjny Kandydatki na stopień doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dziedzinie nauki medyczne stwierdzam, że dr n.med. Edyta Wieczorek


- 1) posiada stopień naukowy doktora nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna nadany Uchwałą Rady Naukowej Instytutu Medycyny Pracy imienia prof. dra med. Jerzego Nofera w Łodzi 24 kwietnia 2017 roku
- 2) jest współautorem cyklu 6 powiązanych tematycznie artykułów naukowych stanowiących osiągnięcie naukowe w postępowaniu habilitacyjnym o łącznej liczba IF 22,5 IF, punktacji MNiSW i MEiN: 610 pkt, liczbie cytowań w Web of Science: 98 cytowań (29.08.2023) oraz licznych prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych ujętych w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust.2 pkt 2 lit. B i spełnia wymogi stawiane kandydatom do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego.
- 3) Habilitantka jest autorem lub współautorem 46 publikacji o łącznym IF 138,6 i punktacji MEIN 2674, w tym 28 po uzyskaniu stopnia doktora. W 13 artykułach o IF równym 30,8 i punktacji MEIN 699 jest pierwszym autorem lub autorem korespondencyjnym, w tym 9 z nich o IF równym 25,7 to artykuły oryginalne. Wskaźnik cytowań według Web of Science Core Collection wynosi 682 i z autocytowaniami 709, a wg Scopus odpowiednio 745 i 771. Indeks Hirscha według danych obu baz wynosi 16.

4) Habilitantka nie ograniczyła swojej działalności naukowej jedynie do przeprowadzenia badań wskazanych we wniosku o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego jako osiągnięcie naukowe, ale również wykazała się istotną aktywnością naukową realizowaną we współpracy ośrodkami naukowymi zarówno za granicą, jak i w kraju. Wynikiem tej współpracy było również współuczestnictwo Habilitantki w 27 projektach badawczych; 22 krajowych i 5 zagranicznych. Szczególnego podkreślenia wymaga tematyka i szeroki zakres badań naukowych prowadzonych przez dr Edytę Wieczorek w zakresie epidemiologii i czynników środowiskowych chorób nienowotworowych i nowotworów oraz biologii molekularnej w zakresie zaburzeń genetycznych i epigenetycznych w nowotworach. Kluczowym punktem zainteresowań, które stanowi osiągnięcie naukowe dr Edyty Wieczorek są genetyczne markery wystąpienia i wznowy raka pęcherza moczowego. Połączenie klasyfikacji morfologiczno-molekularnej z biomarkerami molekularnymi w odniesieniu do przebiegu choroby nowotworowej jest nowoczesnym nurtem w medycynie i stanowi podłoże do dalszego rozwoju badań naukowych, mających przełożenie na diagnostykę i klinikę.

4) Uczestniczy w licznych zespołach eksperckich oceniających wnioski o finansowanie badań m. in w Wojewódzkich Urzędach Marszałkowskich. Posiada widoczny dorobek dydaktyczny, organizacyjny i popularyzatorski.

Wysoko oceniam przedstawione do recenzji osiągnięcie naukowe, które łączy wiedzę z zakresu nauk podstawowych z diagnostyką i kliniką. Osiągnięcia naukowe Kandydatki odpowiadają wymaganiom określonym art. 219 ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z dnia 20.07.2018 (Dz.U. z 30.0-8.2018 r. poz. 1668 z późniejszymi zmianami) umożliwiające nadanie Jej stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu.

Z przyjemnością wnoszę o nadanie dr n. med. Edycie Wieczorek doktora habilitowanego nauk medycznych w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu


Anna Nasierowska-Guttmejer