



**WYDZIAŁ BIOLOGII
i OCHRONY
ŚRODOWISKA**

Uniwersytet Łódzki

Prof. dr hab. Katarzyna Woźniak
Katedra Genetyki Molekularnej
Wydział Biologii i Ochrony Środowiska
Uniwersytet Łódzki

**Ocena osiągnięcia i dorobku naukowego, działalności dydaktycznej
i organizacyjnej Pana dr. Patryka Krzemińskiego w związku z postępowaniem
o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych
i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne**

Uwagi wstępne

Pan dr Patryk Krzemiński ukończył w 2003 r. Międzywydziałowe Studium Biotechnologii w Szkole Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie uzyskując tytuł zawodowy magistra inżyniera biotechnologii. Stopień naukowy doktora nauk biologicznych uzyskał w 2008 r. na podstawie rozprawy pt. „Występowanie i aktywność wybranych receptorów nukleotydowych w nowotworowych liniach komórkowych pochodzenia glejowego” wykonanej pod kierunkiem Pani prof. dr hab. Jolanty Barańskiej w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego Polskiej Akademii Nauk w Warszawie. Następnie przez rok dr Krzemiński pracował jako wykładowca biochemii na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym (II Wydział Lekarski) oraz jako starszy ekspert w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w Warszawie. W latach 2009-2011 i 2011-2020 Habilitant odbył dwa staże podoktorskie – pierwszy w Centrum Badań nad Rakiem w Salamance w Hiszpanii i drugi na Wydziale Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego również w Salamance w Hiszpanii. Po powrocie do Polski w 2020 r. dr Krzemiński został zatrudniony na stanowisku adiunkta w Katedrze Nanobiotechnologii Instytutu Biologii w Szkole Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie. Tam pracuje do dnia dzisiejszego.

Stwierdzam, że otrzymana przeze mnie dokumentacja w związku z postępowaniem o nadanie Panu dr. Patrykowi Krzemińskiemu stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne jest pod względem formalnym poprawna.

Ocena osiągnięcia naukowego

Szpiczak plazmocytowy (inaczej szpiczak mnogi) jest nowotworem złośliwym krwi, wywodzącym się z dojrzałych komórek układu odpornościowego, plazmocytów. Choroba rozwija się na skutek nieprawidłowości w procesie przemiany limfocytów B do plazmocytów. Przemiana nowotworowa plazmocytów przejawia się ich niekontrolowanym rozrostem, niekontrolowanym wydzielaniem dużej ilości przeciwciał oraz występowaniem wielu zmian genetycznych, głównie na poziomie struktury chromosomów. W szpiczaku obserwuje się liczne aberracje chromosomowe, najczęściej trisomie i translokacje chromosomów. Podobnie jak w innych nowotworach, w szpiczaku plazmocytowym obserwujemy także mutacje związane z uzyskaniem onkogennych funkcji w białkach, takich jak BRAF, CCND1 i KRAS. Z drugiej strony dochodzi do utraty funkcji supresorów nowotworów P53 i RB1. Obok zmian genetycznych w komórkach szpiczaka w ostatnich latach coraz częściej identyfikowane są zmiany w profilu epigenetycznym regulacji ekspresji genów. Na przykład, zaburzenia ekspresji mikroRNA są łączone z określonymi translokacjami. Ponadto, w szpiczaku plazmocytowym zidentyfikowano specyficzne defekty epigenetyczne, obejmujące obniżoną metylację sekwencji retrotranspozonowych, co koreluje z niestabilnością genomową, progresją choroby i złym rokowaniem. Z drugiej strony opisano wyższą częstość występowania hipermetylowanych genów u pacjentów z translokacją t(4:14), co wiązało się również ze złym rokowaniem.

Publikacje stanowiące osiągnięcie naukowe dr. Patryka Krzemińskiego wpisują się w nowy nurt badań dotyczących biologii szpiczaka plazmocyтового. Jako osiągnięcie naukowe Habilitant przedstawia cykl publikacji zatytułowany „Wpływ wybranych zmian genetycznych i epigenetycznych na patogenezę szpiczaka plazmocyтового”. Cykl ten obejmuje 5 publikacji – 4 prace oryginalne i 1 pracę przeglądową, opublikowanych w latach 2015-2020. Wszystkie prace zostały opublikowane w czasopismach z listy JCR o łącznym współczynniku oddziaływania IF równym 23,81 i punktach MNiSW 240, na rok publikacji. W trzech pracach Habilitant jest pierwszym współautorem (P1, P2 i P4), w jednej drugim (P3) i w jednej czwartym (P5) współautorem. Wszyscy współautorzy złożyli oświadczenia o swoim udziale w publikacjach. Udział Habilitanta w publikacjach stanowiących osiągnięcie mieści się w zakresie od 20 do 90%. Jego indywidualny wkład obejmował opracowanie koncepcji badawczych, przeprowadzenie doświadczeń, opracowanie i interpretacje wyników, a także przygotowanie manuskryptów do druku. Dane zawarte w dokumentacji świadczą o wiodącej roli dr. Patryka Krzemińskiego w powstanie cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe.

Celem naukowym prac stanowiących osiągnięcie naukowe dr. Patryka Krzemińskiego była ocena wpływu zmian genetycznych oraz modyfikacji epigenetycznych na rozwój szpiczaka plazmocyтового. Analiza ta obejmowała określenie wpływu metylacji DNA na ekspresję mikroRNA w szpiczaku plazmocytowym na przykładzie *mikroRNA155*, zbadanie zależności między zmianami genetycznymi, metylacją oraz profilem ekspresji genów w dwóch stadiach szpiczaka plazmocyowego, zbadanie działania zebularyny oraz ocenę potencjału prognostycznego ekspresji wybranych białek u pacjentów chorych na szpiczaka z różnymi aberracjami genetycznymi.

Do najważniejszych i najciekawszych wyników dr. Patryka Krzemińskiego zaliczyłabym te opisane w dwóch ostatnich publikacjach z cyklu stanowiącego osiągnięcie. Jedna z tych publikacji dotyczy zebularyny, związku który zmniejsza metylację DNA w większości zbadanych przez dr. Krzemińskiego linii komórkowych szpiczaka, obniża żywotność komórek, indukuje uszkodzenia DNA oraz powoduje zmniejszenie ilości białka cMyc. Zebularyna wzmacnia działanie decytabiny w linii komórkowej KMS12BM wykazującej ekspresję deaminazy cytydyny (CDA). Związek ten nasila działanie analogów nukleozydów i potencjalnie może przełamywać oporność na te leki. Ponadto dr Krzemiński wykazał, że zebularyna w niskich stężeniach zwiększa efekt cytotoksyczny bortezomibu, inhibitora proteasomu 26S stosowanego w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego. Z pewnością zebularyna jest związkiem o złożonym mechanizmie działania wykraczającym poza hamowanie metylacji DNA i indukcję uszkodzeń DNA. Jednak wyniki uzyskane przez Habilitanta wskazują, że związek ten powinien być badany pod kątem jego potencjalnego zastosowania terapeutycznego w szpiczaku. W drugiej ze wskazanych prac Habilitant wykazał zależność między ilością dwóch białek, tj. receptora dla glukokortykoidów (GCR) i białka XPO1, będącego białkiem z rodziny eksportyn, a czasem przeżycia pacjentów ze szpiczakiem. Co więcej zależność ta występowała bez względu na obecność zmian genetycznych, co wskazuje na użyteczność tych białkowych biomarkerów. Dr Krzemiński wykazał, że wysoka relacja ilości białek XPO1/GCR była związana istotnie statystycznie z krótszym czasem przeżycia pacjentów bez wznowy.

Szpiczak plazmocytoowy jest nowotworem złośliwym dotykającym zazwyczaj osoby starsze, często obciążone chorobami współistniejącymi. Zatem diagnostyka, jak i leczenie tej choroby są trudne. Publikacje stanowiące osiągnięcie naukowe dr. Patryka Krzemińskiego, dotyczące biologii szpiczaka plazmocytoowego, uważam za ważne dla lepszego poznania tej choroby i poszukiwania nowych sposobów jej leczenia. Wszystkie publikacje stanowiące osiągnięcie habilitacyjne dr. Krzemińskiego powstały podczas stażu Habilitanta w Hiszpanii, w dwóch bardzo dobrych ośrodkach naukowych, w Centrum Badań nad Rakiem i na Wydziale Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Salamance. Habilitant prowadził tam badania w kilku zespołach naukowych wraz z lekarzami onkologami wykorzystując nowoczesne metody i narzędzia biologii molekularnej. Prace wskazane jako osiągnięcie naukowe stanowią spójny tematycznie cykl publikacji wnoszących znaczny wkład Autora w badania nad biologią szpiczaka plazmocytoowego. Publikacje te spełniają wymagania stawiane osiągnięciu naukowemu na stopień naukowy doktora habilitowanego.

Ocena pozostałego dorobku naukowego

Dr Patryk Krzemiński jest współautorem 23 publikacji (łącznie z 5 wchodzącymi w skład osiągnięcia naukowego), z czego 13 ukazało się po uzyskaniu stopnia doktora. Jest także współautorem 15 doniesień naukowych prezentowanych na konferencjach krajowych i zagranicznych oraz dwóch wykładów wygłoszonych na zaproszenie organizatorów. Łączny

współczynnik oddziaływania publikacji wynosi 77,33 a liczba punktów MNiSW z roku opublikowania 687. Liczba cytowań bez autocytowań równa się 261, a indeks Hirscha 11.

Po doktoracie dr Krzemiński przez rok pracował w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego w Warszawie w zespole Pana prof. Krzysztofa Zabłockiego. Następnie Habilitant wyjechał na staż podoktorski do Hiszpanii, gdzie brał lub nadal bierze udział w realizacji 10 projektów naukowych, których efektem są dobre publikacje naukowe oraz doniesienia konferencyjne. Główną tematyką badawczą i obszarem zainteresowań naukowych Habilitanta jest biologia szpiczaka plazmocytoowego. Od tej tematyki odbiegają badania dotyczące wariantu receptora androgenowego ARV7 w komórkach raka prostaty. Celem tych badań była ocena możliwości detekcji białka ARV7 w krwi pacjentów z rakiem prostaty przy użyciu nowej metody analitycznej, co zostało udowodnione i opisane w publikacji, której Habilitant jest współautorem.

Po powrocie do Polski, dr Krzemiński nawiązał współpracę z Dr. Sara Lopez-Gomollon, pracującą w RNA Silencing and Disease Resistance Group, Department of Plant Sciences, University of Cambridge, w Wielkiej Brytanii. Współpraca ta ma na celu opracowanie sondy typu BiFC (Bimolecular Fluorescence Complementation) pozwalającej na pomiar i monitorowanie metylacji DNA. Dr Patryk Krzemiński ma także w swym dorobku patent międzynarodowy: WO2019048679 – NEW TREATMENTS OF MULTIPLE MYELOMA, który jest efektem badań nad wyjaśnieniem molekularnych mechanizmów działania nowego inhibitora białka cMyc w szpiczaku plazmocytoowym.

Pewien niedosyt budzą starania Habilitanta o środki finansowe na badania naukowe. Dr Krzemiński wymienia 11 projektów, w których bierze lub brał udział jako wykonawca. Tylko w jednym projekcie pt. „Biologiczna ewaluacja nowych inhibitorów białka c-Myc” pełni rolę kierownika wspomagającego (ang. co-leader). Biorąc jednak pod uwagę duże doświadczenie Habilitanta w realizacji licznych projektów naukowych w Hiszpanii można się spodziewać, że w najbliższym czasie uzyska On finansowanie dla swojego projektu, którym będzie mógł samodzielnie pokierować.

Dr Patryk Krzemiński był powoływany na recenzenta publikacji zgłaszanych do dobrych czasopism naukowych, takich jak m.in.: International Journal of Cancer (IF 7,39), Cancer Management and Research (IF 3,98), European Journal of Haematology (IF 2,99) i Cell Biochemistry & Function (IF 3,68). Świadczy to o rozpoznawalności Habilitanta w środowisku biologów molekularnych, biologów komórki i onkologów.

Podsumowując, stwierdzam, że dorobek naukowy dr. Patryka Krzemińskiego ma znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki biologicznej i spełnia wymogi stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego.

Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzatorskiej

Od 2020 r. dr Patryk Krzemiński pracuje na stanowisku naukowo-dydaktycznym w Katedrze Nanobiotechnologii, SGGW w Warszawie. Z tego względu opracowuje i prowadzi liczne zajęcia dydaktyczne, zarówno wykłady jak i zajęcia praktyczne, na różnych kierunkach studiów prowadzonych przez tę uczelnię. Są to zajęcia m.in. z Biologii komórek nowotworowych

i macierzystych, Metabolomiki, Cytofizjologii, Kancerogenezy oraz Badań podstawowych i przedklinicznych. Habilitant sprawował także opiekę naukową nad studentami wykonującymi prace dyplomowe. Opieka ta obejmowała zaplanowanie tematu badań, nadzór i weryfikację poprawności wykonania doświadczeń.

W 2019 r. przebywając na stażu podoktorskim w Hiszpanii, Habilitant realizował zajęcia w ramach fakultetu „Cytogenetyka Molekularna w Onkologii” w ramach studiów podyplomowych „Biologia i klinika nowotworów” na Uniwersytecie w Salamance. Podczas stażu podoktorskiego w Centrum Badań nad Rakiem w Salamance w Hiszpanii, był opiekunem naukowym dwojga doktorantów. Był ponadto opiekunem naukowym doktorantki p. Agnieszki Wesołowskiej z Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego, która odbywała staż naukowy w laboratorium w Centrum Badań nad Rakiem w Salamance w ramach programu Erasmus plus w 2017 r.

Dr Patryk Krzemiński pełni rolę promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim mgr Wiktorii Frączek pt. „Wpływ nanocząstek diamentu na szlak kinaz tyrozynowych w glejaku wielopostaciowym”, której promotorem jest Pani dr hab. Marta Grodzik prof. SGGW, Instytut Biologii, SGGW w Warszawie.

Ponadto, Habilitant był recenzentem pracy inżynierskiej p. Małgorzaty Zasowskiej pt. „Konstrukcja wektora lentiwirusowego do wygenerowania modelu komórkowego ostrej białaczki szpikowej z mutacją FLT3” SGGW w Warszawie, Wydział Ogrodnictwa i Biotechnologii, realizowanej w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, której promotorem jest Pan dr n. med. inż. Piotr Mrówka.

Z danych przedstawionych przez Habilitanta wynika, że chętnie włącza się On w różne działania o charakterze popularyzującym naukę, takich jak: przygotowanie wykładu, pokazu i warsztatów z zakresu migracji komórek nowotworowych realizowanych podczas Tygodnia Nauki odbywającego się w czasie Festiwalu Nauki w latach 2006-2007, współredagowanie Biuletynu BRAINs wydawanego przez Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego, PAN w Warszawie w latach 2007-2008, udział w organizacji laboratorium Hematologii w Centrum Badań nad Rakiem, Salamanka, Hiszpania w 2009 r., udział w organizacji Krajowego Kongresu Hiszpańskiego Towarzystwa Hematologii i Hemoterapii w 2012 r.

Habilitant jest członkiem Europejskiego Stowarzyszenia Hematologicznego, Polskiego Towarzystwa Biochemicznego oraz Polskiego Towarzystwa Genetycznego.

Podsumowując, działalność dydaktyczną, organizacyjną i popularyzatorską dr. Patryka Krzemińskiego uznaję za wystarczającą dla kandydatów do stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Wniosek końcowy

Na podstawie przedstawionej powyżej oceny osiągnięcia naukowego, całokształtu działalności naukowo-badawczej, dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzatorskiej dr. Patryka Krzemińskiego stwierdzam, że spełnione zostały warunki określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce”, stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego. Dorobek naukowy dr. Patryka Krzemińskiego ma znaczący wkład w rozwój dyscypliny nauki biologiczne. Habilitant ma rozległą wiedzę w zakresie biologii szpiczaka plazmocytoowego i doświadczenie w stosowaniu nowoczesnych metod biologii molekularnej. Wykazuje się istotną aktywnością naukową zrealizowaną w Centrum Badań nad Rakiem oraz na Wydziale Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Salamance w Hiszpanii.

Biorąc powyższe pod uwagę zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Biologiczne Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie o poparcie wniosku o nadanie Panu dr. Patrykowi Krzemińskiemu stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne.



prof. dr hab. Katarzyna Woźniak