



Prof. dr hab. Michał Żmijewski  
Kierownik Katedry Histologii,  
Gdański Uniwersytet Medyczny,  
ul. Dębinki 1a, Pokój 32  
80-211 Gdańsk, Pomorskie  
Tel: +48 583491437  
Email: [mzmijewski@gumed.edu.pl](mailto:mzmijewski@gumed.edu.pl)

Gdańsk, 27.05.2024

Ocena osiągnięcia naukowego oraz pozostałej aktywności naukowej, dydaktycznej oraz organizacyjnej **dr nauk rolniczych, dyscyplina zootechnika Jolanty Wiesławy Kiewisz**, w związku z postępowaniem habilitacyjnym prowadzonym przez **Radę dyscypliny Nauki Medyczne, Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie, w dziedzinie nauk medycznych oraz nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki medyczne.**

Temat osiągnięcia:

**Ocena ekspresji genu i udział białka WNT4 w etiopatogenezie wybranych chorób nerek i nowotworach błony śluzowej macicy.**

Ocenę dorobku osoby ubiegającej się o stopień doktora habilitowanego dokonano zgodnie z wymaganiami określonym w art. 219 ust. 1 pkt 2 i 3 ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 zm.), w oparciu o dostarczoną dokumentację, która zawiera między innymi: wniosek, autoreferat, kopię dyplomu doktorskiego, komplet manuskryptów wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego, analizę bibliometryczną oraz wykaz innych osiągnięć kandydatki. W przekazanych dokumentach znajdują się również oświadczenia habilitantki oraz współautorów dotyczące ich wkładu w powstanie prac składających się na osiągnięcie habilitantki.

**1) Sylwetka kandydata**

W roku 2006 **dr Jolanta Kiewisz** uzyskała tytuł zawodowy magistra na kierunku Biotechnologia, na Wydziale Biologii, Uniwersytetu Warmińsko – Mazurskiego w Olsztynie. W roku 2011 habilitantka uzyskała stopień doktora nauk rolniczych, dyscyplina zootechnika, na podstawie rozprawy zatytułowanej: „**Ekspresja genów WNT,  $\beta$ -kateniny i E-kadheryny w błonie śluzowej macicy, ciałkach żółtych oraz zarodkach w okresie okołomplantacyjnym u świni**“, wykonanej pod kierunkiem Pana prof. dr hab. Adama J. Zięcika (Zespół Mechanizmów Działania Hormonów, Instytut Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności Polskiej Akademii Nauk w Olsztynie). Po odbyciu studiów doktoranckich (2007-2010), od roku 2012 **dr Jolanta Kiewisz** jest zatrudniona w **Katedrze i Zakładzie Histologii i Embriologii Człowieka** (Wydział Nauk Medycznych; Uniwersytet Warmińsko - Mazurski w Olsztynie, UWM), najpierw, jako asystent (2012-17), następnie, jako adiunkt (2017-2023). Od 23.02.2023 dr Kiewisz jest adiunktem **Katedry Ginekologii i Położnictwa**; Wydziału Lekarskiego; Collegium Medicum; UWM.



## 2) Ocena osiągnięcia naukowego

W skład przedstawionego do recenzji osiągnięcia naukowego **dr Jolanty Kiewisz** wchodzi **cztery publikacje oryginalne** oraz jedna praca przeglądowa o łącznym współczynniku oddziaływania **IF= 13.13 (390 punktów MEIN)**. Kandydatka jest pierwszym autorem we wszystkich pracach (w jednej pierwszym równoważnym), a w dwóch pracach habilitantka jest również autorem korespondencyjnym. Prace włączone do cyklu stanowiącego osiągnięcie naukowe **dr J. Kiewisz** to:

**P1. Kiewisz Jolanta**, Krawczyński Kamil, Lisowski Paweł, Blitek Agnieszka, Zwierzchowski Lech, Zięcik Adam J., Kaczmarek Monika M.. Global gene expression profiling of porcine endometria on Days 12 and 16 of the estrous cycle and pregnancy. *Theriogenology*. 2014; 1;82(6):897-909. doi: 10.1016/j.theriogenology.2014.07.009.

Impact Factor: 1.798 Punktacja MNiSW: 30.000.

Praca cytowana 26 razy wg WoS, 27 razy wg Scopus

**P2. Kiewisz Jolanta\***, Waśniewski Tomasz\*, Kmieć Zbigniew. Participation of WNT and  $\beta$ -catenin in physiological and pathological endometrial changes: association with angiogenesis *BioMed Research International* 2015; 2015:854056. doi: 10.1155/2015/854056.

Impact Factor: 2.134 Punktacja MEiN: 20.000

Praca cytowana 28 razy wg WoS, 31 razy wg Scopus

**P3. Kiewisz Jolanta**, Skowrońska Agnieszka, Winiarska Agata, Pawłowska Anna, Kieżun Jacek, Rozicka Anna, Perkowska-Ptasińska Agnieszka, Kmieć Zbigniew, Stompór Tomasz. WNT4 Expression in Primary and Secondary Kidney Diseases: Dependence on Staging. *Kidney & Blood Pressure Research* 2019;44(2):200-210. doi: 10.1159/000498989.

Impact Factor: 1.898 Punktacja MEiN: 70.000.

Praca cytowana 12 razy wg WoS, 13 razy wg Scopus

**P4. Kiewisz Jolanta§**, Pawłowska Anna, Winiarska Agata, Perkowska-Ptasińska Agnieszka, Skowrońska Agnieszka, Godlewski Janusz, Kmieć Zbigniew, Stompór Tomasz. Serum WNT4 protein as an indicator of chronic glomerulonephritis but not a marker of inflammatory cell infiltration and fibrosis: A preliminary study. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 2022;31(3):249-259. doi: 10.17219/acem/143543.

Impact Factor: 2.1 Punktacja MEiN: 70.000 Cytacji brak

**P5. Kiewisz Jolanta§**, Waśniewski Tomasz, Kieżun Jacek, Skowrońska Agnieszka, Kaczmarek Monika M, Szóstak Błażej, Kowalczyk Anna E, Kmieć Zbigniew. WNT4 Gene and Protein Expression in Endometrial Cancer and Its Significance. *Cancers*. 2023; 15(19):4780. doi: 10.3390/cancers15194780.

Impact Factor: 5.2 Punktacja MEiN: 200.000. Cytacji brak

Przedstawione do oceny manuskrypty ukazały się w międzynarodowych czasopismach posiadających współczynnik oddziaływania (IF) w zakresie od 1,134 do 5,2. Wszystkie prace pochodzą z lat 2015-2023. Zgodnie z załączoną analizą bibliometryczną prace te zostały dobrze przyjęte przez środowisko naukowe, szczególnie te starsze (praca P1-P3), natomiast na cytacje najnowszych prace z lat 2022 i 2023 musimy jeszcze poczekać. Biorąc pod uwagę datę publikacji można stwierdzić, że wpływ osiągnięcia autorki na dziedzinę mierzony poprzez „cytowalność”, można ocenić za znaczący. Natomiast wszystkie prace w dorobku habilitantki były **cytowane wg. bazy Scopus 674 razy** (624 bez autocytowań), co przekłada się na indeks **Hirscha, H=18**.

Autoreferat dr Kiewisz zawiera informacje dotyczące indywidualnego wkładu w powstanie publikacji składających się na osiągnięcie habilitantki. Przedstawione oświadczenia są standardowe i szczegółowo opisują udział poszczególnych autorów w powstaniu publikacji. Na ich podstawie można stwierdzić, że habilitantka **była zaangażowana w opracowanie koncepcji pracy i zbieraniu materiałów do badań. Dr Kiewisz wykonała również część doświadczeń, brała czynny udział w opracowaniu wyników oraz odegrała główną rolę w przygotowaniu manuskryptów prac na każdym etapie**. Potwierdzają to zarówno przedstawione oświadczenie jak i fakt, że dr Kiewisz jest



pierwszym autorem we wszystkich pracach, a dodatkowo w dwóch ostatnich (P4 i P5) korespondencyjnym. Tak, więc **można jednoznacznie ocenić, że dr Kiewisz odegrała znaczącą rolę w powstanie opiniowanych publikacji będących podstawą jej osiągnięcia habilitacyjnego.**

Autoreferat dr Jolanty Kiewisz zawiera omówienie poszczególnych publikacji składających się na osiągnięcie habilitacyjne, poprzedzone dobrze przygotowanym wprowadzeniem. Autorka wskazuje na wspólne pochodzenie układu moczowego i płciowego w trakcie rozwoju zarodkowego, co dobrze tłumaczy zainteresowanie autorki białkami z rodziny WNT, które pełnią kluczową rolę w regulacji morfogenezy. O ile, ekspresja białek szlaku WNT jest niezbędna na wstępnym etapie rozwoju organizmu, to później ich aktywność jest znacząco ograniczona. Jednak jak sugeruje habilitantka, deregulacja ekspresji białek WNT, może przyczyniać się do powstawania lub być markerem stanów patologicznych, jak nowotwory. Celem badań składających się na osiągnięcie naukowe dr Jolanty Kiewisz było „**wytypowanie czynnika molekularnego, scharakteryzowanie ekspresji i określenie jego udziału w etiopatogenezie wybranych chorób układu moczowo-płciowego**”. Dodatkowo, autorka wymienia również, sześć celów szczegółowych odnoszących się do konkretnych celów osiąganych w publikacjach wchodzących w skład dzieła habilitantki. Takie ujęcie tematyki, spina ze sobą prace wchodzące w cykl habilitacyjny, jednak należy zauważyć, że dr Kiewisz przeprowadziła badania na dwóch różnych modelach (endometrium ludzkie i świni oraz nerki ludzkie). Dodatkowo, badała zarówno proces morfogenezy, jak i stany patologiczne nerek oraz nowotwory endometrium, co świetnie wpisuje się w przyjętą koncepcję badań.

Szczegółowe omówienie prac:

Praca P1, zawiera dogłębne porównanie wyników analiz transkryptomycznych endometrium świni, pomiędzy 12 dniem cyklu i 12 dniem ciąży, a także 16 dniem cyklu i 16 dniem ciąży przy wykorzystaniu mikromacierzy. Autorka wykazała zmiany w ekspresji szeregu genów, odpowiedzialnych między innymi za śmierć i przeżycie komórek, syntezę białek, czy metabolizm tłuszczów. Jednak szczególną uwagę, habilitantka zwróciła na **zmiany w ekspresji genów związanych z procesem morfogenezy**. Co ciekawe w opisanych wynikach (w pracy P1), nie udało mi się znaleźć białek WNT, którym poświęcono pozostałe prace. Tak więc, wydaje mi się, że troszkę na wyrost autorka stwierdziła w autoreferacie, że dzięki tej właśnie pracy udało się wytypować morfogeny, jako klasę „molekuł szczególnie istotnych dla badań nad molekularnymi podstawami powstawania nowotworów błony śluzowej macicy”. Tym, bardziej, że w praca ta dotyczy zmian w zdrowym endometrium, a tematyka nowotworów nie jest poruszana.

Udział czynników morfotycznych w procesie karcynogenezy, stał się natomiast głównym tematem pracy pogładowa P2. Ten bardzo wnikliwy przegląd literatury wskazuje, na lokalny, jak również systemowy **udział szlaku WNT/ $\beta$ -katenina w procesach fizjologicznych, patologicznych zachodzących w endometrium, ze szczególnym uwzględnieniem angiogenezy**, natomiast zaburzenie tego szlaku może prowadzić m.in. do procesów nowotworzenia. Co więcej, praca ta jest ilustrowana autorskimi mikrofotografiami preparatów endometrium, wskazujących na ekspresję  $\beta$ -kateniny, w zdrowym endometrium, jak i wywodzących się z tej tkanki nowotworach. Nie do końca, zrozumiałe jest, dlaczego nie zaprezentowano wyników barwień w kierunku WNT4, które to białko uważane jest za kluczowe w omawianej sygnalizacji, jak również dla całego osiągnięcia habilitacyjnego dr Kiewisz.

Celem kolejnej publikacji w cyklu (Praca P3), było zbadanie ekspresji genu WNT4 w biopsjach nerek pochodzących od 98 pacjentów, z kłębuszkowymi chorobami nerek, o różnym stopniu zaawansowania przewlekłej choroby nerek (PCHN). Dodatkowo, zbadano potencjalne zależności między ekspresją genu WNT4, a stopniem zaawansowania wybranych chorób nerek oraz wybranymi parametrami biochemicznymi krwi i moczu. Wykazano między innymi **wyższy poziom WNT4 w tkance nerki pacjentów z nefropatią błoniastą (MN), w porównaniu do materiału pobranego od chorujących na toczeniowe zapalenie nerek (LN), czy nefropatię typu IgA**. Dodatkowo, przedstawione wyniki wskazują na korelację poziomu transkryptu WNT4 ze stężeniem LDL, HDL i TG, co wskazuje na powiązanie tego genu z metabolizmem i krążeniem lipidów, które jest przyczyną bądź skutkiem zaburzeń pracy nerek. Wnikliwa analiza tej pracy skłania do zadania paru pytań. Na przykład, dlaczego nie oznaczono immunoreaktywności WNT4 w badanych tkankach? Dlaczego nie zastosowano tkanki zdrowej, jako kontroli? Na jakie podstawie wyniki qPCR, przedstawione są w postaci średniej 20-dCt? Dlaczego akurat 20? Niestandardowo przedstawione są również wyniki na rycinie 1a, b i 2b w pracy P3. Z grafów wynika, że średnia wartość dla obu badanych grup wynosi 0, a mimo to przedstawiono istotność statystyczną, dlaczego? W tekście, natomiast opisano statystycznie istotną różnicę między względnym poziomem mRNA dla genu WNT4, stopniem zaawansowania przewlekłej choroby nerek (między stadium 2, a 3a) jednak pomimo widocznej niewielkiej różnicy nie zaznaczono tego na grafie? Warto podkreślić, że subtelne różnice w względnym poziomie mRNA dla genu WNT4, przy braku dodatkowego potwierdzenia przy wykorzystaniu oznaczeń immunohistochemicznych w znaczny sposób ograniczają znaczenie uzyskanych wyników oraz możliwość ich interpretacji, a szkoda.

Kolejna praca wydaje się naturalną kontynuacją pracy **P3**. Tym razem, zespół pod kierunkiem dr Kiewisz, która jest autorem korespondencyjnym w tej publikacji, zbadał poziom białka WNT4 w surowicy krwi pacjentów z PCHN. Przedstawione wyniki wskazują, że **podwyższone stężenie białka WNT4 w surowicy pacjentów z PCHN**, może być wskaźnikiem zawansowania PCHN, ale nie markerem stanu zapalnego, ani włóknienia towarzyszącego temu schorzeniu. Pewnym ograniczeniem, tego badania, wskazanym przez autorkę jest niewielka grupa badawcza, jednak jak podkreśla dr Kiewisz, jest to pierwsze badanie poziomu białka WNT4 w surowicy krwi pacjentów z PCHN. Z drugiej strony, podobnie jak w pracy P3, istotne wydaje się określenie poziomu oraz lokalizacji immunoreaktywności charakterystycznej dla białka WNT4, w materiale klinicznym (nerkach). W tym miejscu mała uwaga techniczna do tekstu autoreferatu, w języku polskim, w przypadku białek, raczej mówimy o stężeniu bądź też poziomie białka, niż koncentracji.

Ostatnia praca w cyklu (**P5**) stanowi powrót do badań nad endometrium, lecz tym razem materiałem badawczym była tkanka nowotworowa. Badania te opierały się na materiale klinicznym pochodzącym od 28 pacjentek z nowotworami błony śluzowej macicy, który porównywano do 8 tkanek chorobowo niezmiennych. Mimo stosunkowo niewielkiej grupy badawczej, przedstawione wyniki wskazują na znaczne obniżenie względnego poziomu transkryptu dla WNT4 u pacjentek z nowotworami endometrium. Efekt ten był widoczny również, gdy uwzględniono podtyp nowotworu, jak i stopień jego zaawansowania. Niestety, wyniku tego nie udało się powtórzyć badając poziom immunoreaktywności WNT4 w badanym materiale klinicznym. Natomiast, szczegółowe i dogłębne porównanie wyników ekspresji mRNA genu WNT4 oraz poziomu immunoreaktywności, wskazują **na obniżenie ilości mRNA genu WNT4 dotyczy głównie guzów estrogenozależnych**. Być, może przyczyną braku statystycznie istotnych różnic w poziomie immunoreaktywności charakterystycznej dla białka



WNT4, był względnie niski jej poziom w badanych tkankach oraz zastosowanie tylko trzystopniowej skali do oceny histopatologicznej. Być może, lepszy wynik uzyskano by stosując 12 stopniową skalę, w której oprócz intensywności immunoreaktywności bierze się pod uwagę procent, komórek pozytywnych (w tym, wypadku za wynik pozytywny, uznawano tkankę, w której stwierdzono ponad 10% pozytywnych komórek).

Podsumowując, przedstawiona do oceny monografia dr Jolanty Kiewisz, stanowi świetny wstęp do dalszych badań nad rolą WNT4, w zaburzeniach pracy nerek oraz w chorobach nowotworowych błony śluzowej macicy. Warto podkreślić, że habilitantka dobrze radzi sobie zarówno z badaniami na dużych zwierzętach (świniach), jak i z materiałem klinicznym oraz zaawansowaną, statystyczną analizą danych doświadczalnych oraz klinicznych. Przedstawione prace, stanowią znaczący wkład w rozwój dziedziny, wskazując na potencjalny udział czynników morfotycznych w patogenezie chorób nerek oraz w procesie nowotworzenia. Warty podkreślenia jest znaczący i łatwy do wyodrębnienia udział dr Kiewisz w pracach badawczych oraz przygotowaniu manuskryptów będących podstawą jej osiągnięcia habilitacyjnego.

### **3) Ocena pozostałego dorobku naukowego oraz współpracy, w tym współpracy międzynarodowej**

Zgodnie z przedstawioną we wniosku analizą bibliometryczną dorobku naukowego dr Jolanty Kiewisz, przed uzyskaniem stopnia doktora habilitantka była współautorką 16 prac pełnotekstowych, w tym 12 prac oryginalnych i 5 przeglądowych. Natomiast, 30 prac habilitantki ukazało się już po uzyskaniu stopnia doktora, z których 26 to prace oryginalne, a 4 przeglądowe (uwzględniając 5 prac wchodzących w skład osiągnięcia). Należy zwrócić uwagę, zarówno na przyrost ilości publikacji po doktoracie, jaki i wzrost ich wartości mierzonej współczynnikiem oddziaływania. Co bardzo istotne prace te były **cytowane łącznie 674** (według Web of Science), co przekłada się na indeks **Hirscha =18** i świadczy, że publikacje dr Kiewisz są bardzo dobrze odbierane przez światowych badaczy.

Omawiając pozostały dorobek dr Kiewisz, należy podkreślić jego spójność wokół tematyki związanej z rozrodem, ale i różnorodność, gdyż habilitantka była zaangażowana w szereg innych projektów. Wśród projektów realizowanych we współpracy, warto wymienić:

1. Współpraca z Uniwersytetem w Liege, Belgia, w ramach, której powstały 3 prace dotyczące roli glikoprotein w trakcie ciąży.
2. Współpraca z Gdańskim Uniwersytetem Medycznym (Zakład Pielęgniarstwa Położniczo-Ginekologicznego, Gdańsk) oraz z Centrum Badawczo – Rozwojowym Invicta Sp z Sopotu, polegająca na wspólnych badaniach przyczyn występowania samoistnych poronień, nieprawidłowości rozwojowych zarodków oraz jakości nasienia (łącznie 6 publikacji). W ramach tej współpracy powstał również cykl trzech prac dotyczących oceny wpływu szczepień przeciwko SARS-CoV-2 na działanie układu odpornościowego.
3. We współpracy z Kliniką Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych oraz Katedrą Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, UWM; dr Kiewisz badała przydatność sklerostyny, FGF23 oraz Klotho jak markerów metabolizmu mineralnego (dwie prace).
4. Dr Kiewisz jest również współautorką pracy przeglądowej dotyczącej metod poboru łez do celów diagnostycznych (współpraca z Katedrą Okulistyki, UWM).



#### 4) Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej.

Oprócz oceny dorobku naukowego, samodzielny pracownik nauki powinien również wykazywać się znaczną aktywnością pozanaukową, w tym pracą dydaktyczną i umiejętnością zdobywania funduszy. Dr Jolanta Kiewisz, od wielu lat prowadzi z powodzeniem **zajęcia z zakresu Histologii z cytofizjologią oraz embriologii dla różnych kierunków studiów na UWM w Olsztynie**. W ramach działalności dydaktycznej prowadzi zarówno wykłady, ćwiczenia, jak i zajęcia fakultatywne dla studentów polsko- i anglojęzycznych. Oprócz tego dr Jolanta Kiewisz była opiekunem prac licencjackich, magisterskich oraz promotorem pomocniczym w jednym przewodzie doktorskim. Należy podkreślić, że dr Kiewisz stale podnosi swoje kwalifikacje zawodowe uczestnicząc w szeregu kursów i konferencji szkoleniowych (łącznie wymieniono 18 kursów).

Warto również odnotować duże zaangażowanie dr Kiewisz działalność organizacyjną, w tym jej zaangażowanie w pracę szeregu komisji Wydziałowych (Wydział Lekarski, Collegium Medicum UWM; udział w pracy komitetów naukowych seminariów Kół Naukowych oraz konferencji naukowych.

Habilitantka odbyła kilka raczej krótkoterminowych (najdłuższy 7 miesięcy, pozostałe od kilkunastu dni do miesiąca) staży naukowych w kraju (Sopot), jak i zagranicą (Holandia, Belgia oraz Finlandia). Dr Jolanta Kiewisz wykazała się również skutecznością w zdobywaniu funduszy na badania naukowe (**Kierownictwo grantu Grant Narodowego Centrum Nauki w latach 2013 – 2017**) oraz brała udział w realizacji innych projektów badawczych, w tym grantu **Europejskiego Programu Współpracy w Dziedzinie Badań Naukowo-Technicznych COST FA0702 (2010-2012)**. Na zakończenie warto dodać, że dr Jolanta Kiewisz była wielokrotnie nagradzana za swoją działalność organizacyjną, dydaktyczną oraz naukową (wymieniono 8 nagród i wyróżnień).

#### 5) Konkluzja

Podsumowując, osiągnięcia naukowe dr Jolanty Kiewisz, składające się z cyklu pięciu powiązanych ze sobą publikacji przynoszących wiele ciekawych, ale raczej wstępnych wyników. **Uważam, że dr Jolanta Kiewisz jest doświadczonym naukowcem oraz zaangażowanym w prace ze studentami dydaktykiem**. Na podstawie przedstawionych materiałów można stwierdzić, że osiągnięcia naukowe dr Jolanty Kiewisz będące podstawą wniosku habilitacyjnego, całkowity dorobek naukowy, jak również jej osiągnięcia w działalności dydaktycznej oraz organizacyjnej spełniają wymogi formalne. **Pozwalam sobie, więc przedstawić Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne, Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie, wniosek o przejście do dalszych etapów postępowania zmierzającego do nadania dr Jolancie Kiewisz stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.**

Katedra i Zakład Histologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
prof. dr hab. n. med. Michał Żmijewski  
  
Kierownik

Prof. dr hab. Michał Żmijewski