

Recenzja osiągnięcia naukowego

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

oraz działalności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej dr Jolanty Kiewisz
z Uniwersytetu Warmińsko – Mazurskiego w Olsztynie
z Katedry Ginekologii i Położnictwa Wydziału Lekarskiego.

W związku z powołaniem przez Radę Naukową Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Warmińsko - Mazurskiego oraz na podstawie art. 221 ust. 5 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2023 poz.742 ze zm.) oraz zgodnie ze Statutem Uniwersytetu Warmińsko – Mazurskiego w Olsztynie w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego dr Jolancie Kiewisz w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne, wszczętego w 06.03.2024 r., przedstawiam recenzję osiągnięcia naukowego, jak również ocenę działalności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej dr Jolanty Kiewisz.

Recenzję opracowano na podstawie przesłanej dokumentacji przygotowanej przez
Habilitantkę

1. Informacje o wykształceniu i karierze zawodowej Dr Jolanty Kiewisz

Dr Jolanta Kiewisz ukończyła studia na kierunku Biotechnologii na Wydziale Biologii Uniwersytetu Warmińsko Mazurskiego w Olsztynie.

01.10.2007 rozpoczęła studia doktoranckie w Instytucie Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności Polskiej Akademii Nauk w Olsztynie.

W 2011 roku Rada Naukowa Instytutu Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności Polskiej Akademii Nauk w Olsztynie nadała Jolancie Kiewisz stopień naukowy doktora



nauk rolniczych za pracę doktorską pt. „*Ekspresja genów WNT, β -kateniny i E-kadheryny w błonie śluzowej macicy, ciałkach żółtych oraz zarodkach w okresie okołomplantacyjnym u świni*”. Praca została wykonana pod kierunkiem Prof. Adama Zięcika.

Od 2012 do 2023 roku dr Jolanta Kiewisz pracuje w Katedrze Histologii i Embriologii Człowieka Uniwersytetu Warmińsko – Mazurskiego w Olsztynie. Od 23/02/2023, do chwili obecnej, pracuje na stanowisku adiunkta w Katedrze Ginekologii i Położnictwa; Wydział Lekarski; Collegium Medicum; Uniwersytet Warmińsko - Mazurski w Olsztynie.

2. Ocena osiągnięcia naukowego, stanowiącego znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny, o którym 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 późn. zm.)

Temat przedstawiony w osiągnięciu naukowym jest bardzo interesujący. Białka z rodziny WNT kodowane są przez 19 genów i pełnią kluczową rolę w wielu procesach zarówno fizjologicznych, jak i patologicznych. Białko WNT4 jest najczęściej badanym i odgrywa ważną rolę w interakcji komórka-komórka. WNT4 należy do grupy morfogenów cząsteczek biorących udział w organogenezie. Białko WNT4 odgrywa kluczową rolę w procesie rozwoju układu rozrodczego i nerek. Wykazano, że białko to uczestniczy także w organogenezie płuc, kości, rozwoju połączeń neuromięśniowych, ale także w procesach onkogenezy, rozwoju wad narządowych. Białka WNT mogą oddziaływać z >15 receptorami, w tym z receptorami Frizzled (FZD) z dziesięcioma izoformami i innymi koreceptorami, komórek T (NFAT), aby regulować dalsze kaskady.

Na osiągnięcie naukowe Habilitantki składa się cykl 5 prac, w których elementem tematycznie wiążącym jest białko WNT. Prace pochodzą z różnych lat, w których zmieniała się punktacja bibliometryczna i trudno przeprowadzić taką analizę obiektywnie - łączny IF prac wchodzących w osiągnięcie wynosi IF: 13,13 i 390 punktach MNiSW. Publikacje są rozwinięciem badań prowadzonych podczas przygotowywania pracy doktorskiej. W czterech pracach cyklu kandydatka jest pierwszym autorem, w jednej pracy jest autorem pierwszym równoważnym, w dwóch publikacjach jest również autorem korespondencyjnym.



1. **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 MEiN: 30.000 (według punktacji obowiązującej w roku publikacji artykułu).

W pracy Habilitantka zbadała profil transkrypcyjny endometrium świni w 12 i 16 dniu ciąży w porównaniu do odpowiednich dni fazy estrus. Znakowany komplementarny DNA hybrydowano ze świńskim zestawem mikromacierzy zawierającym 13,297 prób oligonukleotydów. Analiza statystyczna wykazała zasadnicze różnice w ekspresji 110 genów w 12 dniu ciąży i 179 genów w 16 dniu ciąży w porównaniu do dni w fazie estrus. Uzyskane wyniki wykazały zmiany w ekspresji genów endometrium w momencie rozpoznania ciąży przez matkę i implantacji zarodka. Analiza wykazała również, które cząsteczki sygnalizacyjne wraz z E2 mogą wywoływać zmiany molekularne w macicy, prowadzące do implantacji i rozwoju ciąży. Analiza *in silico* wykazała, że w czasie implantacji i wczesnej ciąży geny te budują sieci powiązań regulujące śmierć i przeżycie komórek, syntezę białek, metabolizm lipidów, ruch komórkowy, rozwój tkanek i sygnalizację między komórkami. Praca ta wnosi istotne informacje o dialogu maczyno – zarodkowym, który toczy się w tym krytycznym okresie.

2. **Kiewisz Jolanta**, Waśniewski Tomasz*, Kmieć Zbigniew. Participation of WNT and β -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 (według punktacji obowiązującej na rok publikacji artykułu). Praca cytowana 28 razy wg WoS, 31 razy wg Scopus.

Praca ma charakter przeglądu piśmiennictwa na temat udziału białka WNT i beta kateniny w fizjologicznych zmianach morfologicznych endometrium w cyklu i w karcynogenezie macicy, a szczególnie w procesach angiogenezy.

3. **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 (według punktacji obowiązującej w roku publikacji artykułu). Praca cytowana 12 razy wg WoS, 13 razy wg Scopus4.

Po ocenie patomorfologicznej biopsji nerek wybrano 49 pacjentów z ogniskowym, segmentalnym stwardnieniem kłębuszków nerkowych IgA, nefropatią (IgAN; n = 10), IgAN z morfologicznym obrazem ogniskowego stwardnienia kłębuszków (IgAN/FSGS; n = 8), błonowej nefropatii (MN; n = 12) i toczniowego zapalenia nerek (LN; n = 6), którzy prezentowali najczęstsze przypadki w badanej grupie. Habilitantka zbadała ekspresję mRNA WNT4 w próbkach nerek, a wyniki korelowała z wynikami badań moczu i wynikami analizy badań krwi. Ekspresja mRNA WNT4 od pacjentów z błonową nefropatią MN w porównaniu z tymi, u których zdiagnozowano LN lub IgAN. U pacjentów z FSGS zaobserwowano korelację między ekspresją genu WNT4 a stężeniem albumin i cholesterolu w surowicy, natomiast u pacjentów ze zdiagnozowanym LN ekspresja mRNA WNT4 korelowała ze stężeniem sodu w osoczu. Stwierdzono także korelację ekspresji mRNA WNT4 w różnych stadiach przewlekłej choroby nerek PChN ze wskaźnikami czynności nerek i metabolizmu lipidów, takimi jak stężenie cholesterolu HDL i LDL, TG, mocznika, kreatyniny, sodu i potasu w surowicy. Według Habilitantki uzyskane wyniki sugerują, że zmieniona ekspresja genu WNT4 u pacjentów z różnymi typami chorób kłębuszkowych oraz pacjentów w różnych stadiach PChN może odgrywać rolę w dezorganizacji tkanki nerek oraz rozwoju i progresji choroby. Dyskutując z Habilitantką uważam, że dobrze byłoby ocenić również ekspresję receptorów związanych z białkiem WNT4 oraz samo białko, bo ekspresja mRNA nie musi odpowiadać ekspresji białka.

4. **Kiewisz Jolanta**, Pawłowska Anna, Winiarska Agata, Perkowska-Ptasińska Agnieszka, Skowrońska Agnieszka, Godlewski Janusz, Kmiec 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 (według punktacji obowiązującej w roku publikacji artykułu).



Przedstawione przez habilitantkę dane sugerują, że podwyższenie stężenia białka WNT 4 może być powiązane z reakcją układu odpornościowego i rozregulowaniem gospodarki lipidowej. Badania wykazały, że stężenie WNT4 może być wskaźnikiem przewlekłego kłębuszkowego zapalenia nerek, ale nie markerem diagnostycznym stopnia infiltracji przez komórki zapalne i stopnia zwłóknienia.

5. **Kiewisz Jolanta**, Waśniewski Tomasz, Kieżun Jacek, Skowrońska Agnieszka, Kaczmarek Monika M, Szóstak Błażej, Kowalczyk Anna E, Kmiec Zbigniew. 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 (według punktacji obowiązującej w roku publikacji artykułu). Praca dotychczas niecytowana.

Habilitantka dokonała analizy związku między ekspresją genu WNT4, a stopniem zaawansowania, naciekiem mięśniówki macicy lub lokalizacją poza macicą. Dr Kiewisz sugeruje, że białko WNT4 nie można bezpośrednio przypisać roli w inwazji i rozwoju nowotworu, ale jego ekspresja może być markerem sygnalizacji estrogenowej w rakach endometrialnych. Habilitantka słusznie uważa, że kluczowe znaczenie będą miały dalsze badania z wykorzystaniem modeli *in vitro* i *in vivo*, aby wykazać funkcjonalne znaczenie ekspresji powiązań ekspresji białka WNT4 i receptora estrogenowego oraz udziału białka WNT4 w procesach wewnątrzkomórkowych, takie jak regulacja metabolizmu, proliferacja komórek nowotworowych i angiogeneza w ognisku nowotworowy.

W ocenie recenzenta wkład Habilitantki w osiągnięciu naukowym jest pierwszoplanowy. Zostało to, w sposób niebudzący wątpliwości potwierdzone, w załączonych do dokumentacji oświadczeniach, przez wszystkich współautorów prac oraz przez samą Habilitantkę. Habilitantka wykazała się umiejętnością planowania badań własnych od postawienia hipotezy badawczej po realizację badań i publikację wyników. We wszystkich pracach kandydatka odpowiadała za opracowanie koncepcji badań, pełniła rolę osoby tworzącej protokół badań, wykonującej doświadczenia, analizy statystyczne, tworzyła i edytowała również ostateczne wersje manuskryptów. Habilitantka dysponuje warsztatem biologii molekularnej i właściwie wykorzystuje te



umiejętności. W przyszłości uważam, że Habilitantka powinna podejmować badania funkcjonalne, co znacznie wzbogaci przyszłe publikacje.

3. Ocena aktywności naukowej

Oceni Recenzenta podlega przede wszystkim osiągnięcie naukowe wskazane przez Habilitantkę, to jednak warto również wspomnieć o dorobku niewchodzącym w skład osiągnięcia. Zgodnie ze sporządzoną w dniu 12.10.2023 r. analizą bibliometryczną dorobku naukowego dr Jolanty Kiewisz przez Bibliotekę Uniwersytetu Warmińsko – Mazurskiego, łączna liczba Impact Factor wynosi 105,733, zaś punktów MNiSW/MEiN –2139. Pozostałe dane, to liczba cytowań według Web of science: wynosi 608, a według bazy Scopus – 674, Indeks cytowań Hirsha według bazy Web of Science wynosi 17, a Scopus - 18. Przed uzyskaniem stopnia doktora habilitantka opublikowała 16 prac i 30 po uzyskaniu tytułu. Prace, w których była pierwszym autorem lub współautorem były prezentowane na 26 kongresach i sympozjach, a po uzyskaniu tytułu – 24. Tematyka publikacji, poza pracami wchodzącymi w cykl osiągnięcia, jest różnorodna. W dorobku znaczące są prace dotyczące problemów związanych z rozrodczością, odpowiedzi na szczepienia przeciw SARS – COV 2 oraz biologii raków nerki i endometrium, ale również tematyki kardiologicznej i okulistycznej. Prace zostały opublikowane w czasopiśmie recenzowanych. Dr Jolanta Kiewisz odbyła liczne kursy doskonalące w zakresie metodyki prowadzenia badań naukowych i odbyła staże zagraniczne w Katedrze Fizjologii Rozrodu Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Liege, Belgia, w Turku, Finlandia i w Maastricht, Holandia. W badaniach naukowych Dr Jolanta Kiewisz współpracowała z Wydziałem Weterynarii Uniwersytetu w Liege, z Uniwersytetem Medycznym w Gdańsku, z Uniwersytetem Warmińsko – Mazurskim w Olsztynie. Wynikiem tej współpracy są wspólne publikacje.

4. Ocena osiągnięć dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę

Habilitantka prowadzi zajęcia dydaktyczne ze studentami na Wydziale Biologii i Biotechnologii oraz na Wydziale Lekarskim i Zdrowia Publicznego z tematyki



embriologia, histologia z cytofizjologią oraz wprowadzające do biologii komórki nowotworowej Uniwersytetu Warmińsko Mazurskiego. Sprawuje opiekę nad pracami magisterskimi i jest promotorem pomocniczym w przewodach doktorskich. W swojej karierze otrzymała stypendium START Fundacji na rzecz Nauki Polskiej, stypendium naukowe Prezesa Polskiej Akademii Nauk, stypendium doktoranckie DrINNO w ramach zwiększenia podaży technologicznej województwa warmińsko – mazurskiego oraz stypendium Dyrektora IRiBŻ PAN w Olsztynie.

5. Wnioski

Na podstawie otrzymanych dokumentów wraz z załącznikami, po ich wnikliwym przeanalizowaniu stwierdzam, że przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe, dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny dr Jolanty Kiewisz spełnia warunki określone w art. 219 ust. 1 pkt. 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 poz. 742 ze zm.). Oceniane osiągnięcie naukowe obejmujące cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych pt. **„Ocena ekspresji genu i udział białka WNT4 w etiopatogenezie wybranych chorób nerek i nowotworach błony śluzowej macicy”** wskazuje na oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i stanowi znaczący wkład w rozwój dyscypliny nauki medycznej.

W związku z powyższym wnoszę do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medycznej Uniwersytetu Warmińsko – Mazurskiego o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medycznej.

B. S. 03062024

KIEROWNIK
KLINIKI ROZRODczości
I ENDOKRYNOLOGII GINEKOLOGICZNEJ
S. Wolczyński
prof. dr hab. n. med. Sławomir Wolczyński