

Prof. dr hab. n. med. Joanna Majerczak
Katedra Fizjologii Wysiłku i Bioenergetyki Mięśni
Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Jagielloński - Collegium Medicum
ul. Skawińska 8, 31-066 Kraków
e-mail: joanna.majerczak@uj.edu.pl

Kraków, 13. 05. 2024 r.

Recenzja
osiągnięcia naukowego pt.:
**„Analiza roli sygnalizacji receptorów dla czynników wzrostu fibroblastów (FGFR) w
progresji nowotworowej i odpowiedzi na terapii celowane – opis molekularnego
mechanizmu oporności na terapię anty-FGFR”** oraz dorobku naukowego
doktor Kamili Kitowskiej
adiunkta naukowo-badawczego w Zakładzie Enzymologii i Onkologii Molekularnej,
Instytutu Biotechnologii Medycznej i Onkologii Doświadczalnej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Wniosek w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego, w dziedzinie **nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne** został złożony przez dr Kamilę Kitowską w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym 9 stycznia 2024 roku. Decyzją Rady Nauk Medycznych, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z dnia 22 lutego 2024 roku powołano komisję habilitacyjną.

Dr Kamila Kitowska przedstawiła do oceny m.in. autoreferat w języku polskim, kopie dyplomu doktorskiego (w języku angielskim), ankietę osiągnięć naukowych, wykaz wszystkich publikacji wraz z danymi bibliometrycznymi, kopie publikacji wchodzących w skład cyklu monotematycznych publikacji pt.: *„Analiza roli sygnalizacji receptorów dla czynników wzrostu fibroblastów (FGFR) w progresji nowotworowej i odpowiedzi na terapii celowane – opis molekularnego mechanizmu oporności na terapię anty-FGFR”*.

Poniższa recenzja została przygotowana na podstawie wymogów określonych w art. 219 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 roku (Dz.U. z 2021 r. poz.478 z późn. zm.)

1. Przebieg kariery zawodowej i kariery naukowej

Dr Kamila Kitowska (numer orcid: 0000-0003-4299-7809) w 2003 roku ukończyła studia wyższe magisterskie (biotechnologia) w Międzyuczelnianym Wydziale Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. W latach 2004-2007 odbyła studia doktoranckie/kurs doktorski w Justus Liebig University Giessen, Niemcy (International Graduate Program) zakończony uzyskaniem stopnia naukowego doktora (nadany przez Faculties of Veterinary Medicine and Medicine, of the Justus Liebig University Giessen, Niemcy). Rozprawę doktorską pt.: *„Arginine metabolism in experimental and idiopathic pulmonary fibrosis”*, której promotorem był prof. Olivier Eickelberg, dr K. Kitowska obroniła 11. 12. 2007 r.

Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora, od 2007 do 2014 r., dr Kamila Kitowska była zatrudniona jako starszy specjalista/embriolog w Klinice Leczenia Niepłodności Invicta sp. z o.o. w Gdańsku, gdzie zajmowała się diagnostyką preimplantacyjną. Od 2014 dr Kamila Kitowska jest zatrudniona w Zakładzie

Enzymologii i Onkologii Molekularnej, Instytutu Biotechnologii Medycznej i Onkologii Doświadczalnej GUMed, początkowo na stanowisku adiunkta badawczego (2014-2016 r.), a od 2016 roku na stanowisku adiunkta badawczo-dydaktycznego.

Podsumowanie: Dr Kamila Kitowska dołączyła do dokumentacji kopię dyplomu doktora w języku angielskim z Justus Liebig University Giessen, Niemcy. Brak w złożonej dokumentacji zaświadczenia o stwierdzeniu równoważności dyplomu doktorskiego (art. 328 ust. 1 Prawo o Szkolnictwie wyższym i nauce). Zatem trudno odnieść się Recenzentowi do wymogu określonego w art. 219, ust. 1, pkt.1 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z 20 lipca 2018 roku, dotyczącego posiadania stopnia naukowego doktora. Kwestia stwierdzenia równoważności dyplomu doktorskiego dr Kamili Kitowskiej uzyskanego w Justus Liebig University Giessen, Niemcy, wymaga wyjaśnienia przez instytucję prowadzącą postępowanie habilitacyjne.

2. Dorobek naukowy i analiza bibliometryczna dorobku naukowego w oparciu o bazy danych

Łączna liczba pełnotekstowych prac, w których dr Kitowska jest współautorką, a opublikowanych w latach 2006-2023 (włączając publikacje wchodzące w skład cyklu) wynosi **16** (z czego 15 na liście JCR), a ich łączny *impact factor* to **61,832 pkt. (859 pkt MEiN)**, z tego 3 prace opublikowano przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora, a 13 po uzyskaniu stopnia naukowego doktora.

Dorobek naukowy Kandydatki tworzy:

- a) **9 publikacji oryginalnych** z listy JCR (poza publikacjami wchodzącymi w skład monotematycznego cyklu) o łącznym *impact factor* wynoszącym **31,764 pkt.**, z 3 prace opublikowane przede uzyskaniem stopnia naukowego doktora (do 11. 12. 2007 r.) oraz po uzyskaniu stopnia naukowego doktora (po 11. 12. 2007r.) (**262 pkt. MEiN**),
- b) **4 publikacje oryginalne** z listy JCR tworzące monotematyczny cykl artykułów (*vide* poniżej), o łącznym IF wynoszącym **22,504 (450 pkt. MEiN)**,
- c) **1 publikacja poglądowa** opublikowana w czasopiśmie z listy JCR po uzyskaniu stopnia naukowego doktora (**IF=7,068, 140 pkt. MEiN**),
- d) **1 oryginalna publikacja** opublikowana po uzyskaniu stopnia naukowego doktora w czasopiśmie bez *impact factor* (**7 pkt. MEiN**),
- e) **1 publikacja popularnonaukowa** opublikowana w czasopiśmie bez *impact factor* po uzyskaniu stopnia naukowego doktora (**0 pkt. MEiN**).

Dorobek ten dopełnia 9 streszczeń ze zjazdów krajowych oraz 11 ze zjazdów zagranicznych.

W pracach opublikowanych po uzyskaniu stopnia naukowego doktora, a zamieszczonych w czasopismach indeksowanych w *Journal Citation Reports* (łącznie 12 publikacji), dr Kamila Kitowska występuje **3 razy jako pierwszy autor**, **1 raz jako autor pierwszy równorzędny** (na drugiej pozycji), **2 razy jako autor ostatni** i w pozostałych **6 pracach jako współautor**. W przedłożonym do oceny

podsumowaniu dorobku naukowego liczba cytowań ogółem (16. 11. 2023 r.) wynosiła **375**, a liczba cytowań bez autocytowań wynosiła **360**. Indeks Hirscha wynosi **7**. Obecnie (Web of Science na dzień 6.05.24 r.) liczba cytowań wynosi 387 (372 bez autocytowań), indeks Hirscha 7.

Z otrzymanej dokumentacji wynika, że zainteresowania naukowe dr Kamili Kitowskiej przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora skupiały się wokół zagadnień związanych z:

- a) badaniem metabolizmu argininy w idiopatycznym zwłóknieniu płuc;
- b) znaczeniem metylacji argininy w procesie przebudowy naczyń płucnych i śródmiąższu płuc m.in. w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc.

Wynikami tych badań (prowadzonych w Justus Liebig University of Giessen, Niemcy) były 4 publikacje wymienione poniżej:

1. Bulau P, Zakrzewicz D, **Kitowska K**, Wardega B, Kreuder J, Eickelberg O. Quantitative assessment of arginine methylation in free versus protein-incorporated amino acids in vitro and in vivo using protein hydrolysis and high-performance liquid chromatography. *Biotechniques*. 2006 Mar;40(3):305-10. **IF 2,462, liczba cytowań 35** (Web of Science na dzień 6.05.24).
2. Yildirim AO, Bulau P, Zakrzewicz D, **Kitowska KE**, Weissmann N, Grimminger F, Morty RE, Eickelberg O. Increased protein arginine methylation in chronic hypoxia: role of protein arginine methyltransferases. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006 Oct;35(4):436-43. **IF 4,593, liczba cytowań 70** (Web of Science na dzień 6.05.24).
3. Bulau P, Zakrzewicz D, **Kitowska K**, Leiper J, Gunther A, Grimminger F, Eickelberg O. Analysis of methylarginine metabolism in the cardiovascular system identifies the lung as a major source of ADMA. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007 Jan;292(1):L18-24. **IF 4,214, liczba cytowań 106** (Web of Science na dzień 6.05.24).
4. **Kitowska K**, Zakrzewicz D, Königshoff M, Chrobak I, Grimminger F, Seeger W, Bulau P, Eickelberg O. Functional role and species-specific contribution of arginases in pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008 Jan;294(1):L34-45. **IF 3,924; liczba cytowań 63** (Web of Science na dzień 6.05.24).

Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora (11.12.2007 r.), początkowo w związku z zatrudnieniem w Klinice Leczenia Niepłodności *Invicta* (2007-2014) dr Kamila Kitowska zajmowała się diagnostyką preimplantacyjną. W tym czasie była współautorką 2 niżej wymienionych publikacji:

1. Michalska D, Jaguszewska K, Liss J, **Kitowska K**, Mirecka A, Łukaszuk K. Comparison of whole genome amplification and nested-PCR methods for preimplantation genetic diagnosis for BRCA1 gene mutation on unfertilized oocytes-a pilot study. *Hered Cancer Clin Pract*. 2013 Aug 13;11(1):10. **IF = 2,103; liczba cytowań 5** (Web of Science na dzień 6.05.24).
2. Liss J, Mirecka A, **Kitowska K**, Łukaszuk K. Preimplantation genetic diagnosis of hearing loss with 35delG mutation in GJB2 gene - preliminary report. *Otolaryngol Pol*. 2011 Nov-Dec;65(6):443-6.

Od 2014 roku dr Kamila Kitowska jest zatrudniona w Zakładzie Enzymologii i Onkologii Molekularnej, Instytutu Biotechnologii Medycznej i Onkologii Doświadczalnej GUMed, a jej zainteresowania skupiają się wokół zagadnień związanych z molekularnym podłożem chorób nowotworowych, identyfikacją mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za proces inicjacji transformacji nowotworowej jak i procesy charakterystyczne dla progresji choroby (oporność na terapię i przerzutowość).

Obszarem szczególnego zainteresowania dr Kamili Kitowskiej jest znaczenie sygnalizacji zależnej od FGFR m.in. w a) procesie transformacji nowotworowej, b) w odpowiedzi komórek nowotworowych na terapię celowane oraz c) w powstawaniu oporności na terapię anty-FGFR.

Poza czterema publikacjami wchodzącymi w skład monotematycznego cyklu (*vide* poniżej), dr Kamila Kitowska jest współautorką kilku innych prac z tej tematyki tj.:

1. Pianka J, Gruba N, **Kitowska K**, Mieczkowski K, Wysocka M, Sadej R, Lesner A. Simplified Theta-defensin [Ser^{3,7,12,16}] RTD-2 Analog Is Involved in Proteasomal Degradation Pathway in Breast Cancer. *Anticancer Res.* 2021 Nov;41(11):5415-5423. doi: 10.21873/anticancerres.15353. **Liczba cytowań 0** (Web of Science na dzień 6.05.24).
2. Piasecka D, Braun M, **Kitowska K**, Mieczkowski K, Kordek R, Sadej R, Romanska H. FGFs/FGFRs-dependent signalling in regulation of steroid hormone receptors -implications for therapy of luminal breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019 May 29;38(1):230. doi: 10.1186/s13046-019-1236-6. **Liczba cytowań 31** (Web of Science na dzień 6.05.24).
3. **Kitowska K**, Kowalska A, Mieszowska M, Piasecka D, Skladanowski AC, Romanska HM, Sadej R. Progesterone impairs Herceptin effect on breast cancer cells. *Oncol Lett.* 2018 Feb;15(2):1817-1822. doi: 10.3892/ol.2017.7493. **Liczba cytowań 2** (Web of Science na dzień 6.05.24).
4. Turczyk L, **Kitowska K**, Mieszowska M, Mieczkowski K, Czaplinska D, Piasecka D, Kordek R, Skladanowski AC, Potemski P, Romanska HM, Sadej R. FGFR2-Driven Signaling Counteracts Tamoxifen Effect on ERα-Positive Breast Cancer Cells. *Neoplasia.* 2017 Oct;19(10):791-804. doi: 10.1016/j.neo.2017.07.006. **Liczba cytowań 39** (Web of Science na dzień 6.05.24).
5. Piasecka D, **Kitowska K**, Czaplinska D, Mieczkowski K, Mieszowska M, Turczyk L, Skladanowski AC, Zaczek AJ, Biernat W, Kordek R, Romanska HM, Sadej R. Fibroblast growth factor signalling induces loss of progesterone receptor in breast cancer cells. *Oncotarget.* 2016 Dec 27;7(52):86011-86025. doi:10.18632/oncotarget.13322. **Liczba cytowań 18** (Web of Science na dzień 6.05.24).

3. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 oraz ust. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)

3.1. Ocena osiągnięcia naukowego pt.: „Analiza roli sygnalizacji receptorów dla czynników wzrostu fibroblastów (FGFR) w progresji nowotworowej i odpowiedzi na terapii celowane – opis molekularnego mechanizmu oporności na terapię anty-FGFR”

Osiągnięciem naukowym wskazanym przez dr Kamilę Kitowską (zgodnie z art. 219 ust 1, pkt 2b ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. (Dz.U. z 2021 poz. 478 ze zm.) jest cykl 4-ch tematycznie powiązanych publikacji pt.: „Analiza roli sygnalizacji receptorów dla czynników wzrostu fibroblastów (FGFR) w progresji nowotworowej i odpowiedzi na terapii celowane – opis molekularnego mechanizmu oporności na terapię anty-FGFR” który obejmuje wymienione poniżej publikacje.:

1. Mieczkowski K, Popeda M, Lesniak D, Sadej R, **Kitowska K**. FGFR2 Controls Growth, Adhesion and Migration of Nontumorigenic Human Mammary Epithelial Cells by Regulation of Integrin β 1 Degradation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2023 May 16;28(1):9. doi: 10.1007/s10911-023-09537-x.
- 2: Mieczkowski K, **Kitowska K**, Braun M, Gallkowska-Bogut B, Gorska-Arcisz M, Piasecka D, Stawiski K, Zaczek AJ, Nejc D, Kordek R, Romanska HM, Sadej R. FGF7/FGFR2-JunB signalling counteracts the effect of progesterone in luminal breast cancer. *Mol Oncol.* 2022 Aug;16(15):2823-2842. doi: 10.1002/1878-0261.13274.
- 3: Zarczynska I, Gorska-Arcisz M, Cortez AJ, Kujawa KA, Wilk AM, Skladanowski AC, Stanczak A, Skupinska M, Wieczorek M, Lisowska KM, Sadej R, **Kitowska K**. p38 Mediates Resistance to FGFR Inhibition in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cells.* 2021 Nov 30;10(12):3363. doi: 10.3390/cells10123363.
- 4: **Kitowska K**, Gorska-Arcisz M, Antoun D, Zarczynska I, Czaplinska D, Szczepaniak A, Skladanowski AC, Wieczorek M, Stanczak A, Skupinska M, Sadej R. MET-Pyk2 Axis Mediates Acquired Resistance to FGFR Inhibition in Cancer Cells. *Front Oncol.* 2021 Apr 7;11:633410. doi: 10.3389/fonc.2021.633410.

Badania opisane w cyklu powiązanych tematycznie publikacji dotyczą próby wyjaśnienia znaczenia sygnalizacji zależnej od receptorów dla czynników wzrostu fibroblastów (FGFR), a zwłaszcza FGFR2 w transformacji i progresji nowotworowej jak i znaczenia tego szlaku jako miejsca potencjalnych terapii przeciwnowotworowych. Receptory dla czynników wzrostu fibroblastów stanowią rodzinę 4 receptorów błonowych (FGFR1-4), a ich ligandami są glikoproteiny- czynniki wzrostu fibroblastów (FGF). Glikoproteiny FGF mogą wykazywać działanie para i autokryne (FGF10/18, 20) lub endokryne (FGF19, 21, 23). FGF para/autokryne wymagają kofaktora (siarczan heparyny) do wiązania z receptorem, podczas gdy FGF endokryne, aby związać się z receptorem wymagają obecności białka Klotho na powierzchni komórek. Po związaniu liganda do domeny zewnątrzkomórkowej FGFR podlegają dimeryzacji, transfosforylacji, a fosforylacja białek adaptorowych FRS2 oraz PLC γ uruchamia szereg kaskad sygnalizacyjnych m.in. Ras/Raf/MAPK, PI3K/Akt oraz PKC. Dodatkowo FGFR-zależna sygnalizacja może prowadzić do aktywacji innych białek np. STAT, p38MAPK, JNK, RSK2.

Ścieżki sygnalizacyjne zależne od FGFR są włączone w wiele procesów biologicznych m.in. regulację sygnałów pro- i anty-apoptotycznych (przy udziale PI3K/Akt), stymulują proliferację (głównie przez szlak MAPK) oraz wpływają na zdolności migracyjne komórek, stąd sygnalizacja ta pełni istotną rolę w takich procesach jak m.in. różnicowanie, proliferacja, przeżycie, apoptoza, inwazja. Jak wykazano, zarówno FGF jak i FGFR mogą zachowywać się jak onkogeny.

Niewłaściwa regulacja aktywności FGFR występuje w wielu typach nowotworów. W przedłożonym do oceny osiągnięciu dr Kamila Kitowska koncentruje się na badaniu FGFR2-zależnej sygnalizacji w 4 typach nowotworów nabłonkowych tj. w luminalnym (ER+) raku piersi (*publikacja 1 i 2*), płaskonabłonkowym raku płuca (*publikacja 3*), raku pęcherza moczowego i raku żołądka (*publikacja 4*).

Publikacje: 1 i 2

Dwie pierwsze publikacje osiągnięcia (*publikacja 1 i 2*) dotyczą badań FGF/FGFR2 zależnej sygnalizacji w raku piersi. Należy zaznaczyć, iż sygnalizacja FGF/FGFR2 pełni kluczową rolę w fizjologicznym procesie morfogenezy gruczołu piersiowego, gdyż odpowiada m.in. za formowanie kanalików i pęcherzyków mlecznych podczas rozwoju gruczołu piersiowego. Morfogeneza gruczołu piersiowego jest procesem złożonym, w którym mikrośrodowisko tj. macierz zewnątrzkomórkowa, czynniki wzrostu, cytokiny, hormony aktywnie współuczestniczą z komórkami gruczołu piersiowego w procesie tworzenia i dalszego podziału przewodów i pęcherzyków mlecznych. Zaburzenie komunikacji między np. komórkami nabłonkowymi a podłożem łącznotkankowym i macierzą zewnątrzkomórkową (ECM) prowadzić może m.in. do niekontrolowanej proliferacji komórek inicjującej transformację nowotworową (*publikacja 1*).

Rak piersi, który należy do najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych, jest nowotworem nabłonkowym, wywodzącym się ze zrazików lub z przewodów gruczołu piersiowego. Obecnie wyróżnia się 4 molekularne podtypy raka piersi, a kryterium podziału oparte jest na ocenie ekspresji receptorów dla hormonów steroidowych tj. receptora estrogenowego (ER), receptora progesteronowego (PR), receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2) oraz indeksu proliferacyjnego Ki67. Stąd wyróżniamy: luminalny typ A (ER(+) PR(+) HER2(-)); luminalny typ B (ER(+) PR(+/-) HER2(-)); HER-2-

zależny (ER(+)) PR(+/-) HER2 (-)); zależny i tzw. podtyp trójjemny (ER(-) PR(-) HER2(-)). Hormono-zależne raki piersi stanowią największą grupę nowotworów piersi (ok. 70%) i charakteryzują się wysokim poziomem ekspresji dla ER. W warunkach fizjologicznych receptor estrogenowy wpływa (przez estrogeno-zależną sygnalizację) na morfogenezę i funkcjonowanie gruczołu piersiowego tj. bierze udział w tworzeniu i elongacji kanalików mlekowych w trakcie tworzenia się gruczołu, a w czasie ciąży steruje rozgałęzianiem przewodów i tworzeniem pęcherzyków mlecznych. Receptor estrogenowy jest czynnikiem diagnostycznym i prognostycznym w raku piersi oraz celem rutynowych terapii (terapię ant-ER, np. tamoksifen, fulwestrant). Korzystniejsze rokowanie (najlepsza przeżywalność) jest związana z wysoka ekspresją receptora ER (+) i PR (+), w porównaniu do np. ER (+) i PR (-).

Aktywność obu receptorów dla hormonów steroidowych (ER i PR) jest również modulowana parakrynnie przez m.in. czynniki pochodzące z mikrośrodowiska guza (TME) tj. m.in. czynniki wzrostu (m.in. FGF, VEGF, EGF), cytokiny, chemokiny. Sygnalizacja FGF/FGFR2 pełni istotną rolę w regulacji aktywności receptorów dla hormonów steroidowych (ER i PR), co ma znaczenie w odpowiedzi na terapię hormonalną (anty-ER) (publikacja 2) jak i receptor FGFR2 jest kluczowym mediatorem sygnałów pochodzących z mikrośrodowiska guza (publikacja 2).

Publikacja 1

W pierwszej pracy cyklu pt.: „FGFR2 Controls Growth, Adhesion and Migration of Nontumorigenic Human Mammary Epithelial Cells by Regulation of Integrin β 1 Degradation”, zamieszczonej w *J Mammary Gland Biol Neoplasia* (IF=2.5, MEiN=70), dr K. Kitowska jest ostatnim autorem i autorem wskazanym do korespondencji (wraz z dr K. Mieczkowskim). Głównym celem badań przedstawionych w publikacji była ocena funkcji sygnalizacji FEGFR2 w relacji do integryn tj. białek odpowiedzialnych za regulację adhezji i migracji w inicjacji transformacji nowotworowej. W badaniach wykorzystano ludzką nieinwazyjną linię komórek gruczołu piersiowego HB2 oraz jej wariant z wyciszoną ekspresją FGFR2. W pracy wykazano, że wyciszenie FGFR2 nie wpływa na zmiany proliferacyjne komórek HB2; jednakże wpływa na zmiany morfologiczne kolonii tworzonych m.in. w warunkach 3D tj. komórki z wyciszoną ekspresją FGFR2 tworzą rozgałęzione kolonie. Ponadto, komórki z wyciszoną ekspresją FGFR2 wykazują obniżony poziom integryn (α 2, α 5 and β 1), a w przypadku integryny β 1 wykazano, iż wyciszona ekspresja FGFR2 indukowała proteosomalną degradację tego białka. Autorzy przedstawiają ponadto wyniki analizy *in silico* (analiza mRNA *FGFR2* i *ITGB1* z wykorzystaniem dwóch niezależnych baz danych tj. Normal Breast from UCSC Xena i Breast Invasive Carcinoma from TNMplot), w której porównano ekspresję *FGFR2* u kobiet z niskim (n=101) i wysokim (n=25) ryzykiem rozwoju raka piersi. Analiza ta ujawniła tendencję do obniżonej ekspresji Autorzy konkludują, iż FGFR2 przez regulację poziomu integryny β 1 może mieć wpływ na inicjację transformacji nowotworowej w gruczole piersiowym.

Opis udziału autorów w powstawaniu tej publikacji został określony w author contributions tj.: Conceptualization: K.M., M.P., R.S. and K.K.; Data curation: K.M., M.P. and K.K.; Formal analysis: K.M., M.P. and K.K.; Funding acquisition: K.M.; Investigation: K.M., M.P., D.L. and K.K.; Methodology: K.M., M.P., R.S.; Project administration: K.M.; Resources: K.M., R.S. and K.K.; Software: K.M., M.P. and K.K.; Supervision: R.S. and K.K.; Validation: K.M., M.P. and K.K.; Visualisation: K.M. and M.P.; Writing – original draft: K.M., M.P., R.S. and K.K.; Writing – review & editing: K.M., R.S. and K.K.

Praca ta była cytowana dotąd (Web of Science, na dzień 2.05.24) **1 raz**.

Publikacja 2

W publikacji 2 cyklu pt.: *FGF7/FGFR2-JunB signalling counteracts the effect of progesterone in luminal breast cancer*, dr K. Kitowska jest równorzędnym pierwszym autorem (wraz z dr. K. Mieczkowskim). W pracy tej zamieszczonej w *Mol Oncol* (IF=6.6, MEIN=140), autorzy przedstawiają wyniki badań dotyczące wpływu FGFR2 na wzajemną zależność między receptorem ER i PR, w luminalnym raku piersi, która, jak wykazano uprzednio, może być modulowana hormonalnie. W leczeniu luminalnego raka piersi typ A stosuje się standardowo terapie anty-ER (np. tamoksifen), ale pomimo wysokiej skuteczności tego leczenia, duża grupa pacjentek na to leczenie nie odpowiada lub w trakcie leczenia pojawia się oporność na zastosowaną terapię. Wcześniejsze wyniki badań wskazują, że a) aktywny FGFR2 promuje wzrost i migrację komórek ER(+) raka piersi i przeciwdziała efektom terapii anty-ER (tamoxifen) (badania *in vitro*); b) wysoka ekspresja FGFR2 jest związana ze złym rokowaniem u pacjentek z ER (+)/PR (-) rakiem piersi, natomiast z dobrym rokowaniem u pacjentek z ER (+)/PR (+) rakiem piersi (badania kliniczne).

W pracy wykazano, że sygnalizacja zależna od FGF7/FGFR2: a) znosi hamujący wpływ progesteronu i tamoksifenu na zależny od estrogenu (E-2 zależny) wzrost komórek luminalnego raka piersi; b) reguluje aktywność receptorów dla hormonów steroidowych tj. ER i PR; c) zwiększa tworzenie kompleksów ER-PR; d) odwraca zależną od progesteronu deregulację ER-zależnych genów. (badania *in vitro*). Ponadto analiza danych klinicznych wskazała FGFR2 ma wartość prognostyczną, która zależy od stanu menopauzalnego tj.: wysoka ekspresja *FGFR2* jest w sposób istotny związana z dłuższym okresem przeżywalności, ale tylko w grupie pacjentek pomenopauzalnych. Analiza ilościowa RNA (Nanostrig) wykonana na próbkach pacjentek z rakiem piersi, obejmująca ER-zależne geny, których ekspresja jest modulowana przez FGF7, wykazała stosunkowo silną dodatnią korelację między ekspresją FGFR2 na poziomie białka a ekspresją *JUNB* (genu kodującego czynnik transkrypcyjny z rodziny *JUN* substrat dla kinazy JNK). Analiza ekspresji białka JUNB (w obecności estrogenu i progesteronu-imitacja stanu premenopauzalnego), wykazała że FGF7 przez aktywację ścieżki JNK indukuje wzrost ekspresji JUNB, co było związane z inaktywacją kinazy GSK3 β (za tę część analizy odpowiadała dr K. Kitowska). JUNB okazał się być niezbędnym czynnikiem pośredniczącym w procesach indukowanych przez FGF7, w wyniku których dochodzi do zniesienia hamowania wzrostu komórek raka piersi przez progesteron. Zatem oś sygnalizacyjna FGF7/FGFR2-JunB wpływając na aktywność receptorów dla progesteronu w komórkach raka piersi może przyczyniać się do zniesienia odpowiedzi na terapie anty-ER i progresji nowotworów w okresie przedmenopauzalnym.

Opis udziału autorów w przygotowaniu pracy wraz z potwierdzeniem równorzędnego autorstwa dr Kitowskiej i dr Mieczkowskiego został zamieszczony w publikacji (author contributions) tj.: Conceptualization: KM, **KK**, MB, RK, HMR and RS; Data curation: KM, **KK**, MB; Formal analysis: KM, **KK**, MB; Funding acquisition: KM and RS; Investigation: KM, **KK**, MB, DN, and BG-B; Methodology: KM, **KK**, MB, MG-A, KS, AJZ; Project administration: RS; Resources: KM, **KK**, MB, HMR and RS; Software: KM, **KK**, MB; Supervision: HMR and RS; Validation: KM, **KK**, MB; Visualisation: KM, **KK**, MB; Writing – original draft: KM, **KK**, MB and RS; Writing – review & editing: KM, **KK**, MB, HMR and RS.

Praca ta była cytowana dotąd (*Web of Science*, na dzień 2.05.24) **4 razy**.

Publikacje: 3 i 4

Celem publikacji 3 i 4 była analiza wrażliwości komórek nie-drobnokomórkowego raka płuca, raka żołądka i raka pęcherza na nowy pan-FGFR inhibitor – CPL304110 (Celon Phrama S.A) oraz opis

molekularnego mechanizmu odpowiedzialnego za powstanie oporności na ten inhibitor. Jak wskazują badania receptory dla FGF mogą być celem terapii molekularnych w leczeniu ww. nowotworów. Deregulacja sygnalizacji FGF/FGFR, wynikająca z obecności takich zmian jak amplifikacja *FGFR1*, mutacje punktowe w *FGFR2*, mutacje missensowne i rearanżacje w *FGFR3*, występuje w inicjacji i progresji wielu nowotworów, stąd FGFRs -zależna sygnalizacja stanowi cel terapeutyczny w leczeniu przeciwnowotworowym. Największą grupę potencjalnych terapeutyków anti-FGFR stanowią drobnocząsteczkowe inhibitory, bardziej lub mniej selektywne. Inhibitory FGFR I generacji wykazywały się niską selektywnością, gdyż wiązały się do miejsca wiązania ATP, które wykazuje wysoką homologię z domenami innych receptorów np. VEGFR, PDGFR, FLT-3, c-Kit i BCR-ABL. Inhibitory FGFR II generacji działają poprzez wiązanie się do domeny kinazy tyrozynowej FGFR, mają wyższą siłę działania, są bardziej selektywne, i mniej toksyczne.

Badania opisane w publikacji 3 i 4 realizowano w ramach projektu NCBiR (program STRATEGMED II, 2015-2022).

Publikacja 3

W publikacji 3 zamieszczonej w czasopiśmie *Cells* (IF=7,666, MEiN=140) pt.: „p38 Mediates Resistance to FGFR Inhibition in Non-Small Cell Lung Cancer” Habilitantka jest ostatnim autorem i autorem wskazanym do korespondencji (wraz z prof. R. Sądejem). Publikacja powstała w wyniku współpracy z firmą farmaceutyczną Celon Pharma oraz Narodowym Centrum Onkologii w Gliwicach (projekt NCBiR, program STRATEGMED) w którym dr Kitowska była wykonawcą (w latach 2015-2022). Głównym celem projektu było badanie pan-inhibitora FGFR (CPL304110), który mógłby być zastosowany w leczeniu nowotworów nabłonkowych wykazujących aberracje w FGFR. Amplifikacja *FGFR1*, zachodzi w 20% wszystkich raków płaskonabłonkowych, do których należy niedrobnokomórkowy rak płuc, co wskazuje na FGFR jako potencjalny cel terapii przeciwnowotworowej. Badania nad skutecznością inhibitora CPL304110 wykonano najpierw na 5 liniach raka płuc, a do kolejnych etapów badań wybrano dwie linie komórkowe niedrobnokomórkowego, płaskonabłonkowego raka płuca tj. NCI-H1581 i NCI-H1703, które wykazywały się największą wrażliwością na testowany inhibitor. Zastosowanie inhibitora w przypadku linii niedrobnokomórkowego raka płuca z amplifikacją *FGFR1* przyczynia się do znaczącego hamowania wzrostu tych komórek. Celem badań było również poszukiwanie mechanizmu odpowiedzialnego za rozwój oporności na stosowany inhibitor FGFR. Analiza poziomu ekspresji i ufosforylowania FGFR i jego białek efektorowych w liniach komórkowych w wyprowadzona opornością na inhibitor CPL304110 wykazała obniżony poziom ufosforylowania FGFR, FRS2- α , PLC- γ , z jednoczesnym wzrostem poziomu ekspresji i ufosforylowania kinazy p38. Badania wykazały zatem, iż mechanizm oporności jest związany z aktywnością kinazy p38. Zahamowanie aktywności p38 uwrażliwia komórki na inhibitor FGFR, a z drugiej strony nadekspresja p38 w komórkach, które początkowo wykazywały wrażliwość na działanie inhibitora, prowadziła do powstania oporności na badany inhibitor. Wyniki badań sugerują, że hamowanie aktywności p38 może być terapeutycznie korzystne, gdyż umożliwia obejście procesów odpowiedzialnych za rozwój oporności na inhibitor FGFR w raku płuca.

Zgodnie z zamieszczoną informacją w autoreferacie dr K. Kitowska współuczestniczyła w tworzeniu koncepcji pracy. Była odpowiedzialna za wybór metodyki i zaplanowanie doświadczeń. W części

eksperymentalnej w sposób szczególny odpowiadała za wyprowadzenie wariantów linii komórkowych NCI-H1581 i NCI-H1703 opornych na inhibitory FGFR, przeprowadzałam testy proliferacyjne, analizy Western blot oraz eksperymenty obejmujące hodowle komórek 3D w Matrigelu. Współuczestniczyła w opracowaniu oryginalnej wersji manuskryptu.

Opis udziału autorów w powstawaniu tej publikacji został określony w author contributions tj: Conceptualisation, K.M.L., R.S., K.K.; methodology, I.Z., M.G.-A., K.A.K., A.J.C., A.M.W., R.S., K.K.; validation, I.Z., M.G.-A., K.A.K., A.J.C., A.M.W., M.S., K.K.; formal analysis, I.Z., M.G.-A., K.A.K., A.J.C., A.M.W., R.S., K.K.; bioinformatical analyses, A.J.C., A.M.W.; investigation, I.Z., M.G.-A., K.A.K., A.J.C., A.M.W., K.K.; resources, A.C.S., A.S., M.W., K.M.L., R.S.; data curation, I.Z., M.G.-A., K.A.K., A.J.C., A.M.W., R.S., K.K.; writing—original draft preparation, I.Z., A.J.C., K.M.L., K.K.; writing—review and editing, I.Z., K.K., R.S.; visualisation, I.Z., K.K., A.J.C., A.M.W., R.S.; supervision, K.M.L., R.S., K.K.; project administration, A.C.S., A.S., M.W., K.M.L., R.S.; funding acquisition, A.C.S., A.S., M.W., K.M.L., R.S.

Praca ta była cytowana dotąd (Web of Science, na dzień 2.05.24) 6 razy.

Publikacja 4

W publikacji 4 pt. "MET-Pyk2 Axis Mediates Acquired Resistance to FGFR Inhibition in Cancer Cells" (Front Oncol, IF=5,738, MEiN=100 pkt) Habilitanka jest pierwszym autorem wskazanym do korespondencji wraz z drugim autorem publikacji (prof. R. Sądej). W pracy tej wykazano, że zastosowanie nowego inhibitora CPL304110 przyczynia się do znaczącego hamowania wzrostu linii nowotworowych (działanie antyproliferacyjne) wywodzących się z nie tylko z raka płuca, ale i z raka żołądka i pęcherza moczowego. Rozwój oporności na zastosowany pan-inhibitor FGFR (CPL304110) w tych liniach był związany z aktywacją alternatywnej osi sygnalizacyjnej MET-Pyk2.

Opis udziału autorów w powstawaniu tej publikacji został określony w author contributions tj: **KK** planned and carried out the experiments and data curation, wrote and edited the manuscript, and prepared all figures. MG-A carried out the experiments and edited manuscript. DA, IZ, DC, and ASz carried out the experiments. MW, ASt, and MS took part in funding acquisition, reviewed and made significant revisions of the manuscript, and guidance of chemical synthesis of CPL304110. ASk reviewed and made revisions of the manuscript. RS took part in funding acquisition, provided direction and guidance throughout the experimental process and preparation of this manuscript.

Praca ta była cytowana dotąd (Web of Science, na dzień 2.05.24) 7 razy.

Podsumowanie oceny osiągnięcia naukowego pt.: „Analiza roli sygnalizacji receptorów dla czynników wzrostu fibroblastów (FGFR) w progresji nowotworowej i odpowiedzi na terapii celowane – opis molekularnego mechanizmu oporności na terapię anty-FGFR” stanowiącego cykl 4 powiązanych tematycznie publikacji

Wszystkie publikacje (łącznie 4 publikacji, wszystkie eksperymentalne) wchodzące w skład monotematycznego cyklu zostały zamieszczone w czasopismach indeksowanych w *Journal Citation Reports* (Clarivate). Łączna liczba cytowań prac cyklu (Web of Science) wynosi obecnie (na dzień 02. 05. 24 r.) 18 razy co może mieć związek z tym, iż są to prace opublikowane w latach 2021-2023. Tematyka i wyniki badań zaprezentowane w cyklu monotematycznych publikacji są spójne. Opis udziału dr Kitowskiej i współautorów w powstaniu publikacji 1-4 został w zamieszczony w poszczególnych publikacjach (Author contributions). Ponadto, Habilitanka dołączyła do dokumentacji

oświadczenia współautorów określające indywidualny wkład każdego z nich w powstanie publikacji wchodzących w skład monotematycznego cyklu.

Dr Kamila Kitowska deklaruje (autoreferat i oświadczenia o wkładzie w publikacje), iż jej oryginalny wkład w część badawczą obejmował m.in.: **a)** wyprowadzenie wariantów linii komórkowych NCI-H1581 i NCI-H1703 opornych na inhibitory FGFR (publikacja 3) oraz wyprowadzenie wariantów linii komórkowych NCI-H1704 oraz SNU-16 z nadekspresją MET (publikacja 4); **b)** przeprowadzenie analizy aktywności transkrypcyjnej receptora ER z użyciem Human Estrogen Receptor Signalling RT Profiler PCR Array (publikacja 2) **c)** przeprowadzenie analizy wpływu inhibicji GSK3 β na aktywność JunB (publikacja 2); **d)** opracowanie części rycin.

Dr K. Kitowska współuczestniczyła m.in. w: **a)** formułowaniu hipotezy badawczej (publikacja 1,2,3,4); **b)** opracowaniu metodyki przeprowadzanych analiz (publikacja 1,2,3,4); **c)** przeprowadzeniu eksperymentów obejmujących hodowlę komórek 3D w Matrigelu (publikacja 2, 3); **d)** przeprowadzeniu testów proliferacyjnych (publikacja 4); **e)** wykonaniu analiz Western immunoblotting (publikacja 2, 3, 4) **f)** wykonaniu analizy qPCR (publikacja 4).

Ponadto, dr Kamila Kitowska deklaruje, że jej udział w przygotowaniu manuskryptów prac do druku obejmował m.in. udział w analizie i w interpretacji wyników, udział w przygotowaniu oryginalnej wersji manuskryptów oraz ich korekcie.

W publikacjach wchodzących w skład osiągnięcia naukowego dr Kamila Kitowska występuje **1 raz jako pierwszy autor** (publikacja 4), **1 raz jako autor równorzędny pierwszy** (publikacja 2) oraz **2 razy jako autor ostatni** (publikacja 1 i 4). W publikacjach tych dr K. Kitowska występuje **3 krotnie również jako autor wskazany do korespondencji** wraz z drugim współautorem. Pozycja Kandydatki jako współautora w publikacjach wchodzących w skład cyklu wskazuje na jej istotny udział w powstaniu tych prac (wiodący udział).

Z obowiązku Recenzenta chciałabym zwrócić uwagę na następujące kwestie:

1. W osiągnięciu naukowym istotną część oznaczeń stanowi analiza ekspresji genów i białek:
 - A) w opisie metodyki badań western blotting nie jest jasno przedstawiony sposób normalizacji wyników. Wprawdzie na rycinach dotyczących analizy WB (przykładowo publikacja 1, Fig. 3b,c) są uwidocznione przykładowe bloty wraz z β -aktyną, ale nie jest jasne czy wyniki oznaczanych białek były normalizowane na zawartość β -aktyny.
 - B) podobnie, w przypadku analizy mRNA stosowano *GAPDH* i *ACTB* jako geny referencyjne. Czy analizowano ekspresję tych genów pod kątem ich stabilności (np. publikacja 1, 2).
2. Wynik analizy *in silico* wskazujący na tendencję do obniżonej ekspresji *FGFR2* u kobiet z wyższym ryzykiem rozwoju raka piersi ($p=0.069$) należy traktować z ostrożnością w związku z czterokrotną różnicą liczebności grup (kobiety z wysokim vs kobiety z niskim ryzykiem raka piersi, publikacja 1). W analizie tej wykorzystano dwie niezależne bazy danych tj. Normal Breast from UCSC Xena i Breast Invasive Carcinoma from TNMplot i porównano ekspresję *FGFR2* u kobiet z niskim ($n=101$) i wysokim ($n=25$) ryzykiem raka piersi, stosując nieparametryczny test Mann-Whitney'a.

3. Zastosowanie testu t-Studenta w analizie np. adhezji, liczby komórek migrujących w różnych środowiskach np. kolagen, matrigel, fibronektyna dla linii HB2 i HB2 z wyciszoną ekspresją FGFR2 (-) budzi wątpliwości (przykładowo publikacja 1, wyniki Fig. 2 a,b,d). Metodą z wyboru przy tego typu porównaniach wydaje się być ANOVA (po spełnieniu założeń) lub ewentualnie wyniki testu t-Studenta dla wybranych porównań należałoby przedstawić po zastosowaniu odpowiednich poprawek. W opisie statystyki brak informacji o zastosowaniu lub nie poprawki do testu t-Studenta.

Bez wpływu na ten konkretny przypadek, chcę wyrazić swoją opinię, że funkcjonujący obecnie sposób wyrażania udziału autorów/współautorów w pracy na potrzeby postępowań habilitacyjnych (oświadczenia współautorów) powinien być bardziej przejrzysty. Zwłaszcza w sytuacji prac wieloautorskich (część racy zbiorowej) z mnogością ważnych oznaczeń dla tych prac np. używane przez Kandydatkę określenie „byłam odpowiedzialna za wybór metodyki oraz zaplanowanie doświadczeń wchodzących w skład publikacji”, za którą to czynność deklarują odpowiedzialność również inni autorzy stwarza sytuację nieprzejrzystą, kto za co odpowiadał. W tym przypadku udział procentowy w danej publikacji, obok pozycji wyróżnionej w danej publikacji (pierwszy autor, autor pierwszy-równorzędny, ostatni autor) lepiej przedstawiłby faktyczny wkład autorów/współautorów w powstałą publikację/ osiągnięcie naukowe.

Wniosek: Pomimo uwag przedstawionych powyżej przedłożone do oceny osiągnięcia naukowe dr Kamili Kitowskiej pt.: „Analiza roli sygnalizacji receptorów dla czynników wzrostu fibroblastów (FGFR) w progresji nowotworowej i odpowiedzi na terapii celowane – opis molekularnego mechanizmu oporności na terapię anty-FGFR” złożone z 4-ch publikacji oceniam pozytywnie (zgodnie z art. 219. Ust. 1.pkt 2 i ust.2.)

3.2. Wybrane publikacje naukowe z wyłączeniem publikacji przedstawionych jako osiągnięcie naukowe

Istotnym aspektem badań dr Kamili Kitowskiej było badanie metabolizmu argininy w idiopatycznym zwłóknieniu płuc oraz znaczenia metylacji argininy w procesie przebudowy naczyń płucnych i śródmiąższu płuc. Badania te Kandydatka prowadziła (w czasie swojego pobytu w Justus Liebig University Giessen, 2004-2007) na mysim modelu zwłóknienia płuc jak i w materiale pozyskanym od pacjentów z idiopatycznym zwłóknieniem płuc.

Należy zaznaczyć, że wśród publikacji z tej tematyki (4 publikacje wymienione w pkt. 2 niniejszej recenzji) dr Kitowska jest pierwszą autorką pracy opublikowanej w *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* w 2008 roku, w której wykazano, że zwiększona produkcja i nagromadzenie kolagenu w idiopatycznym zwłóknieniu płuc jest związana z zaburzonym metabolizmem argininy; a ściślej TGF- β 1 indukuje wzrost ekspresji arginazy 1 i 2, które biorą udział w przemianie argininy do proliny, aminokwasu będącego substratem do syntezy kolagenu. Zwiększona ekspresja ARG1 i ARG2 w tym badaniach korelowała ze spadkiem poziomu wolnej argininy w płucach, a analiza immunohistochemiczna tkanek mysich wykazała, że oba enzymy były zlokalizowane głównie w zmianach zwłóknieniowych. Praca ta jak dotąd była cytowana **63 razy**.

Ponadto, dr K. Kitowska w czasie pobytu w Justus Liebig University Giessen uczestniczyła w badaniach nad znaczeniem metylacji w procesach przebudowy naczyń płucnych i śródmiąższu płuc w chorobach tj.: COPD, nadciśnienie płucne, astma i choroby układu krążenia. Łączna liczba cytowań tych prac (3 publikacje) wynosi obecnie **211** (Web of Science).

Na uwagę zasługuje praca autorstwa Bulau i wsp. (*Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007), w której Habilitantka jest współautorką, dotycząca znaczenia metylacji argininy w układzie krążenia. W pracy wykazano, że proces metylacji argininy w białkach (modyfikacja potranslacyjna z udziałem metylotransferazy białkowej argininy) prowadzi do powstania m.in. NMMA, SDMA oraz ADMA. W tej grupie ADMA, który jest inhibitorem kompetycyjnym wszystkich izoform syntazy tlenku azotu (NO) jest szczególnie istotny, gdyż wpływa na obniżenie biodostępności tlenku azotu m.in. w układzie krążenia. Liczba cytowań tej pracy wynosi obecnie **106** (Web of Science).

Podsumowanie: W dorobku naukowym Kandydatki publikacje związane z metabolizmem argininy oraz znaczenie produktów metylacji argininy w układzie krążenia uważam za szczególnie ważny. Świadczy o tym liczba cytowań prac z tego obszaru (łącznie 274 cytowania). W mojej opinii Kandydatka powinna kontynuować te badania w kontekście transformacji nowotworowej.

4. Udział w stażach naukowych i współpraca z instytucjami naukowymi (na podstawie art. 219 ust. 1 pkt. 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)

4.1. Staże naukowe

Zgodnie z przedłożoną informacją (autoreferat str. 19) dr Kamila Kitowska odbyła 6-cio miesięczny staż (Socrates-Erasmus) w Laboratorio di Biologia Molecolare e Cellulare – Dip. Medicina Sperimentale, Università degli Studi di Perugia, Włochy pod kierunkiem prof. Giuseppe Servillo, gdzie realizowała projekt zatytułowany: „The study of the novel gene 9/2 involved in liver regeneration”. W dokumentacji brak zaświadczenia o odbytym stażu.

Dr Kamila Kitowska wskazuje ponadto, iż odbyła staż podoktorski od czerwca 2007 do grudnia 2007 w Justus Liebig University Giessen, Niemcy tj. w instytucji naukowej, w której przebywała od 2004 roku na kursie doktorskim (autoreferat, str. 19). W dokumentacji brak stosownego zaświadczenia o odbytym stażu. Staż ten, według mnie, jest mylnie zaliczony przez Habilitantkę do staży typu post-doc, odbywał się w okresie od 06 do 12. 2007., a zatem przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora (obrona pracy doktorskiej miała miejsce 11.12.2007 r.). Nie umniejsza to jednakże znaczenia tego pobytu naukowego, gdyż wynikiem pracy Kandydatki w tym okresie były 4 publikacje w czasopiśmie z IF o łącznej liczbie cytowań **274** (vide pkt. 2 niniejszej recenzji), w tym dwie publikacje ukazały się w uznanym czasopiśmie *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*.

Podsumowanie 4.1.: Kandydatka nie dołączyła do dokumentacji zaświadczeń o odbytych stażach/pobytach naukowych. Jednakże, pobyt naukowy w Justus Liebig University Giessen (kurs

doktorski oraz 6-cio miesięczny pobyt przed obroną pracy doktorskiej, w latach 2004-2007) wypełnia kryterium pobytów naukowych zagranicznych, w wyniku których powstały istotne publikacje (o łącznej liczbie cytowań 274) z udziałem dr Kamili Kitowskiej.

4.2. Współpraca z instytucjami naukowymi

Obecnie Dr Kamila Kitowska współpracuje z zespołami z:

- a) Centrum Badań Translacyjnych i Biologii Molekularnej Nowotworów (Narodowy Instytut Onkologii, Gliwice) (prof. dr hab. Katarzyna Lisowska i dr Alexander Cortez),
- b) Zakładem Patologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (dr hab. Hanna Romańska-Knight, prof. UMed, prof. dr hab. Radzisławem Kordek, dr Marcin Braun)

oraz

- c) z zespołami naukowymi z Gdańskiego Uniwersytetu np. Katedry Chemii Biomedycznej Wydziału Chemicznego Uniwersytetu Gdańskiego (prof. dr hab. Janusz Rak), Katedry Chemii Fizycznej Uniwersytetu Gdańskiego (dr hab. Jacek Piosik), z Pracowni Biofizyki Instytutu Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego (prof. dr hab. Sylwia Rodziewicz-Motowidło).

Podsumowanie pkt. 4: Kandydatka spełnia przesłankę o której mowa w art. 219 ust. 1, pkt.3 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z 20 lipca 2018 roku z późniejszymi zmianami tj.: „Stopień doktora habilitowanego nadaje się osobie, która: wykazuje się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.”

5. Udział w projektach badawczych i osiągnięcia projektowe

Dr Kamila Kitowska od 2019 do 2020 była:

- a) kierownikiem działania badawczego – Miniatura pt.: „*Wpływ ligaz ubikwityny E3 na progresję luminalnego raka gruczołu piersiowego*” (NCN nr rej. 2019/03/X/NZ3/00524).
- b) wykonawcą w następujących projektach:
 - w latach 2018-2023 była wykonawcą projektu OPUS NCN pt.: „*Rola FGFR2 w regulacji autofagii w raku piersi - znaczenie prognostyczne*” (nr rej. 2017/27/B/NZ3/01474, kierownik projektu prof. dr hab. R. Sądej)
 - w latach 2015-2022 była wykonawcą w projekcie pt.: „*Opracowanie nowoczesnych biomarkerów oraz rozwój innowacyjnego inhibitora kinaz FGFR stosowanego w terapii nowotworów*”- STRATEGMED NCBiR, (nr rej CELONKO 352, 09-0837/18), projekt realizowany we współpracy z Celon Pharma S.A., Narodowym Instytutem Onkologii im. Marii Skłodowskiej Curie-Państwowym Instytutem Badawczym, Instytutem Gruźlicy i Chorób Płuc, Wojskowym Instytutem Medycznym,
 - w latach 2013-2016 była wykonawcą w międzynarodowym projekcie realizowanym we współpracy z Uniwersytetem Gdańskim, pt.: „*Biotech solutions bringing health to living organisms and environment supported by mass spec-focused research platform*” – w ramach European Union Seventh Framework Programme (grant agreement no 316094-MOBI4Health project) and Polish Ministry of Science and Higher Education, (FP7-REGPOT-2012-2013-1).
 - uczestniczyła również w wykonywaniu analiz w ramach projektu Preludium (nr 2016/23/N/NZ3/02927, kierownik dr Kamil Mieczkowski)

Podsumowanie: udział dr Kamili Kitowskiej jako wykonawcy w projektach badawczych oceniam jako istotny.

6. Osiągnięcia dydaktyczne, recenzje w czasopismach naukowych, osiągnięcia organizacyjne, popularyzujące naukę i członkostwo w towarzystwach naukowych

Dr Kamila Kitowska prowadzi zajęcia dla studentów I i II stopnia w Międzyuczelnianym Wydziale Biotechnologii UG i GUMed z następujących przedmiotów: *biochemia; chemia związków naturalnych - aspekty toksyczności; sygnalizacja komórkowa - aspekty medyczne; pracownia indywidualna (rotacyjna); biotechnologia w medycynie - wybrane zagadnienia toksykologii substancji naturalnych i etnofarmakologii; biomolekuły, synteza i właściwości; biomolekuły - funkcje biologiczne; publikacje doświadczalne w biologii molekularnej i biotechnologii (seminarium).*

Habilitantka jestem autorem programu i skryptu do przedmiotu *Sygnalizacja komórkowa - aspekty medyczne* – ćwiczenia, nadzoruje przebieg zajęć, przygotowuję i jest odpowiedzialna za przeprowadzanie egzaminów końcowych.

Dr Kamila Kitowska była promotorem 8 prac magisterskich, 7 prac licencjackich oraz recenzentem 8 prac magisterskich.

Habilitantka kilkakrotnie (w latach 2021-2022) pełniła rolę recenzenta dla m.in. *Chemistry and Biodiversity (Wiley)* - 3 razy; *Cells (MDPI)* - 1 raz; *Journal of Physiology and Biochemistry (Springer)* - 1 raz.

Dr Kamila Kitowska pełniła funkcje współorganizatora:

- konkursu Wiedzy Biotechnologicznej dla uczniów szkół ponadpodstawowych Województwa Pomorskiego,
- Nocy Biologów na Uniwersytecie Gdańskim
- Dnia Otwartego na Gdańskim Uniwersytecie Medycznym

Podsumowanie: Osiągnięcia dydaktyczne, działalność recenzencką i działalność organizacyjną Kandydatki oceniam pozytywnie.

7. Nagrody i wyróżnienia

Dr Kamila Kitowska była 4-krotnie (2017, 2018, 2019, 2023) laureatką Zespołowej Nagrody Naukowej Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Wnioski końcowe:

Na podstawie dokumentacji przedłożonej przez dr Kamilę Kitowską, niniejszym stwierdzam, że osiągnięcie naukowe pt.: „*Analiza roli sygnalizacji receptorów dla czynników wzrostu fibroblastów (FGFR) w progresji nowotworowej i odpowiedzi na terapii celowane – opis molekularnego mechanizmu oporności na terapię anty-FGFR*” i dorobek naukowy Kandydatki **spełnia wymagania stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplina nauki medyczne** zgodnie z art. 219 ust 1, pkt 2 i 3 ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. (Dz.U. z 2021 poz. 478 ze zm.). Do wyjaśnienia pozostaje kwestia stwierdzenia równoważności dyplomu doktorskiego dr Kamili Kitowskiej uzyskanego w Justus Liebig University Giessen, Niemcy przez instytucje prowadzącą postępowanie habilitacyjne (art. 219. ust.1.pkt.1). Zakładam, że postępowanie to zostało zakończone pomyślnie. Jeśli tak, to w mojej opinii, spełnione zostały wszystkie przesłanki do nadania stopnia doktora habilitowanego dr Kamili Ewie Kitowskiej **w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplina nauki medyczne**, zgodnie z art. 219. ust1 i 2 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

Kraków, 13 maja 2024 r.



Uniwersytet Jagielloński-Collegium Medicum
Wydział Nauk o Zdrowiu
Katedra Fizjologii Wysiłku i Bioenergetyki Mięśni
31-066 Kraków, ul. Skawińska 8
tel. 12 433 28 50