

Kraków, 28 sierpnia 2023 roku

dr hab. n. med. Diana Hodorowicz-Zaniewska  
Katedra Chirurgii Ogólnej, Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej  
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum  
ul. Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków

**Recenzja osiągnięć naukowych w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora  
habilitowanego dr n.med. Patrycji Przygodzkiej**

**Aspekty formalne**

Recenzja została opracowana w konsekwencji Uchwały nr 5 Rady Naukowej Instytutu Biologii Medycznej PAN - działającej w oparciu o art. 221 ust. 5 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o Szkolnictwie wyższym i nauce - zgromadzonej w dniu 17 maja 2023 roku w celu powołania komisji habilitacyjnej w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego dr n.med. Patrycji Przygodzkiej w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Oceny osiągnięcia oraz dorobku i aktywności naukowej dokonano na podstawie otrzymanej dokumentacji, obejmującej: życiorys Kandydatki, kopię dyplomu potwierdzającego posiadanie stopnia doktora, autoreferat, cykl publikacji naukowych zaliczanych do osiągnięcia, kopie oświadczeń współautorów prac zaliczanych do osiągnięcia, wykaz aktywności naukowej stanowiących wkład w rozwój dyscypliny nauki medyczne, informacje o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę. Dokumentacja jest kompletna i uprawniająca do opracowania powierzonej mi recenzji.

**Sylwetka Habilitantki**

Dr n.med. Patrycja Przygodzka ukończyła studia w 2001 roku na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Łódzkiego (kierunek: biologia, specjalność: biofizyka). Po obronie pracy pt. „Wpływ promieniowania laserowego niskiej mocy na żywotność oraz stan oksydoredukcyjny fibroblastów (linia CHO K1) - dawki ciągłe i frakcjonowane” wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. Marii Bryszewskiej uzyskała tytuł magistra biologii. Kolejno podjęła studia doktoranckie w Zakładzie Biofizyki Molekularnej i Medycznej na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi, równocześnie pracując w Centrum Biologii Medycznej PAN w Łodzi na stanowisku asystenta. Tytuł doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej Habilitantka otrzymała w 2005 roku, na podstawie dysertacji pt. „Udział czynnika wzrostu

VEGF we wczesnych etapach zmian proangiogennych w komórkach śródbłonka” przygotowanej pod opieką promotorską prof. dr hab. Zofii Pawłowskiej. Przez dwa kolejne lata przebywała na stażu podoktorskim w zespole prof. Tor Ny w Katedrze Biochemii Medycznej i Biofizyki Uniwersytetu w Umeå w Szwecji. Od momentu powrotu do Polski w 2007 roku, dr n.med. Patrycja Przygodzka pozostaje zatrudniona w Pracowni Proteomiki Komórkowej Instytutu Biologii Medycznej PAN w Łodzi na stanowisku adiunkta.

### Osiągnięcie naukowe

Przedstawione przez dr n.med. Patrycję Przygodzką osiągnięcie naukowe stanowi cykl pięciu prac (4 oryginalnych i 1 przeglądowej) pod zbiorczym tytułem „Identyfikacja nowych czynników molekularnych regulujących zmiany prowadzące do wzrostu inwazyjności komórek raka jelita grubego.” Prace te zostały opublikowane w czasopiśmie z listy filadelfijskiej o łącznym współczynniku oddziaływania IF równym 35,024. Punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla przedmiotowego cyklu wynosi 595 pkt, a liczba cytowań wg ISI Web of Science Core Collection 57. Kandydatka we wszystkich pracach jest pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym.

Publikacje wskazane jako osiągnięcie naukowe obejmują następujące pozycje:

1. Przygodzka Patrycja, Papiewska-Pajak Izabela, Bogusz Helena, Kryczka Jakub, Sobierajska Katarzyna, Kowalska M. Anna, Boncela Joanna. Neuromedin U is upregulated by Snail at early stages of EMT in HT29 colon cancer cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)* 2016;1860(11):2445.
2. Przygodzka Patrycja, Papiewska-Pajak Izabela, Bogusz-Koziarska Helena, Sochacka Ewelina, Boncela Joanna, Kowalska M. Anna. Regulation of miRNAs by Snail during epithelial-to-mesenchymal transition in HT29 colon cancer cells. *Scientific Reports* 2019;9(1):2165.
3. Przygodzka Patrycja, Soboska Kamila, Sochacka Ewelina, Boncela Joanna. Neuromedin U: A small peptide in the big world of cancer. *Cancers* 2019;11:1312
4. Przygodzka Patrycja, Sochacka Ewelina, Soboska Kamila, Pacholczyk Marcin, Papiewska-Pajak Izabela, Przygodzki Tomasz, Płociński Przemysław, Ballet Steven, De Prins An, Boncela Joanna. Neuromedin U induces an invasive phenotype in CRC cells expressing the NMUR2 receptor. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*; 40(1):283.
5. Przygodzka Patrycja, Soboska Kamila, Sochacka Ewelina, Pacholczyk Marcin, Braun Marcin, Kassassir Hassan, Papiewska-Pajak Izabela, Kielbik Michał, Boncela Joanna. Neuromedin U secreted by colorectal cancer cells promotes a tumour-supporting microenvironment. *Cell Communication and Signaling* 2022;20:193.

Wkład Habilitantki w powstanie wszystkich opracowań oryginalnych był wiodący i polegał na sformułowaniu hipotez badawczych, zaplanowaniu prac eksperymentalnych, udziale w części doświadczalnej projektów, zebraniu i analizie wyników, opracowaniu koncepcji artykułów, udziale w ich redakcji oraz dyskusji z recenzentami.

Wszystkie publikacje dotyczą identyfikacji nowych czynników molekularnych, regulujących zmiany prowadzące do wzrostu inwazyjności komórek raka jelita grubego (RJG). Z punktu widzenia społecznego, temat jest niezwykle istotny, bowiem rak jelita grubego pozostaje w ścisłej czołówce najczęściej występujących nowotworów złośliwych u ludzi i zapadalność na niego systematycznie rośnie. Wyniki leczenia RJG są nadal niezadowolające, a poznanie szczegółowych mechanizmów karcinogenezy i możliwość skutecznego wpływania na nie wpisuje się w główne nurty badawcze w onkologii. Szczególne zainteresowanie Habilitantki koncentruje się wokół molekularnych aspektów przejścia nabłonkowo-mezenchymalnego (EMT), w procesie tworzenia inwazyjnego fenotypu komórek nowotworowych, które istotnie wpływa na przeżywalność pacjentów. W przyszłości, połączenie klasycznej terapii przeciwnowotworowej z czynnikami zakłócającymi to zjawisko, daje nadzieję na znaczące obniżenie ryzyka progresji czy nawrotu choroby.

W pierwszej publikacji z cyklu stanowiącego osiągnięcie naukowe, dr n.med. Patrycja Przygodzka podjęła się charakterystyki zmian transkryptomicznych i funkcjonalnych zachodzących w komórkach linii raka jelita grubego we wczesnych etapach procesu EMT. Głównym celem projektu była detekcja zmian wywołanych w komórkach RJG w wyniku nadekspresji genu kodującego czynnik transkrypcyjny Snail, stanowiącego molekularny „włącznik” procesu przejścia nabłonkowo-mezenchymalnego. Wykorzystując jako model badawczy komórki RJG linii HT29 ze stabilną nadekspresją Snail oraz komórki transfekowane pustym wektorem (HT29-pcDNA) jako komórki kontrolne, potwierdzono, że nadekspresja Snail uruchamia w komórkach RJG proces przejścia epitelialno-mezenchymalnego, wprowadzając je w stan fenotypu przejściowego, w którym stają się bardziej ruchliwe i zdolne do inwazji. Dodatkowo zidentyfikowano grupę 541 genów, których ekspresja obniża się (340 genów) lub podwyższa (201 genów) w wyniku nadekspresji Snail. W poszukiwaniu nowych markerów indukcji EMT w komórkach RJG, zwrócono szczególną uwagę na geny, których ekspresja wzrosła najbardziej w badanym układzie. Oprócz opisanych wcześniej w literaturze genów kodujących fibronektynę (FN1) czy tenascynę C (TNC), związanych z EMT, zidentyfikowano nowe, których znaczenie w tym procesie nie było dotychczas odkryte, jak całej grupy glikoprotein, czy kolagenów. W centrum zainteresowań Habilitantki znalazł się również gen kodujący mały neuropeptyd, neuromedynę U (NMU), która dotychczas nie była opisana w kontekście RJG, a doniesienia wskazujące na jej potencjalny związek z rozwojem innych nowotworów były nieliczne i bardzo ogólne. Oprócz podwyższonej ekspresji NMU w komórkach HT29, zależnej od poziomu ekspresji Snail, wykazano, że komórki modelu

badawczego z zaindukowanym procesem EMT oraz z podwyższoną mobilnością, produkują i wydzielają białko oraz mRNA kodujące neuromedynę U oraz wykazują ekspresję jej receptora.

W drugiej publikacji z cyklu, będącej kontynuacją wcześniejszych badań, Habilitantka skupiła się na analizie zmian w poziomie ekspresji mikroRNA, towarzyszącej wczesnym etapom procesu EMT. Najważniejszym efektem analizy było sporządzenie listy różnicujących mikroRNA i skorelowanie ich ze zmianami zidentyfikowanymi w transkryptomie komórek.

Kolejna wchodząca w skład osiągnięcia praca o charakterze przeglądowym, dotyczyła funkcji neuromedyny U w mikrośrodowisku raka jelita grubego. Dr n.med. Patrycja Przygodzka zebrała i usystematyzowała dostępną wtedy wiedzę na temat ekspresji NMU, syntezy, wydzielania i obróbki różnych form peptydu oraz rodzajów, dystrybucji i funkcji klasycznych i alternatywnych receptorów dla NMU. Najbardziej interesującą część publikacji, stanowi szczegółowe podsumowanie doniesień dotyczących ekspresji genu neuromedyny U, jej receptorów oraz działania w chorobach nowotworowych.

Czwarte opracowanie w cyklu, dotyczyło badania odpowiedzi komórek nowotworowych na NMU obecne w środowisku. W toku podjętych doświadczeń, wykazano istotnie podwyższoną ekspresję neuromedyny U w tkance nowotworowej we wszystkich stadiach choroby, w porównaniu z sąsiadującą tkanką zdrową, a wysoki poziom NMU w guzie, powiązано ze zwiększonym ryzykiem inwazji perineuralnej i gorszym rokowaniem. Habilitantka dokonała również oceny ekspresji receptorów NMUR1 i NMUR2 w tkankach zdrowych i guzie oraz wykazała, że podwyższona produkcja i wydzielanie NMU przez komórki RJG w formie dwóch białek prekursorowych, może prowadzić do autokrynej aktywacji komórek i zmiany ich fenotypu na sprzyjający inwazji.

W ostatniej pracy wchodzącej w skład osiągnięcia naukowego, dr n.med. Patrycja Przygodzka przeprowadziła badania dotyczące wpływu NMU wydzielonego przez komórki RJG na kluczowe procesy zachodzące w niszy nowotworowej, jak zmiany fenotypu komórek oraz wpływ na ich funkcje, w tym wydzielanie cytokin, chemotaksję, migrację czy angiogenezę, w toku szczegółowych doświadczeń wykazując aktywność neuromedyny U względem makrofagów i komórek śródbłonna w tworzeniu mikrośrodowiska sprzyjającego progresji nowotworowej.

Z uwagi na podstawowy charakter przeprowadzonych przez Habilitantkę badań, na tym etapie nie można jednoznacznie wskazać NMU lub jej receptorów jako markerów wczesnych etapów progresji RJG. Nie jest też pewne, czy uda się w stanie zdobyć wystarczających informacji, aby ścieżka NMU/NMUR zyskała status celu terapeutycznego. Jednak otrzymane wyniki, z pewnością zachęcają do kontynuowania badań.

Prace składające się na osiągnięcie naukowe są niezwykle spójne tematycznie, poprawne metodologicznie oraz cechują się dużym stopniem innowacyjności. Mają one istotny walor poznawczy, potencjalne znaczenie kliniczne i niewątpliwie wnoszą istotny wkład w

rozwój wiedzy na temat procesu karcinogenezy w raku jelita grubego. Osobiście ich wartość merytoryczną oceniam bardzo wysoko.

### **Analiza dorobku naukowego**

Całkowity dorobek naukowy dr n.med. Patrycji Przygodzkiej stanowią 33 pełnotekstowe publikacje, z czego 30 to prace oryginalne, 2 przeglądowe i 1 rozdział w monografii. W 9 z nich Habilitantka była pierwszym autorem, a w 7 drugim. Sumaryczny współczynnik oddziaływania IF z wszystkich prac wynosi 129,635, liczba punktów MNiSW 1898, liczba cytowań wg ISI Web of Science Core Collection-418, wg SCOPUS-496, a indeks Hirscha: 13 (wg ISI Web of Science Core Collection) i 14 (wg SCOPUS).

Dorobek naukowy Habilitantki praktycznie w całości poświęcony jest molekularnym aspektom karcinogenezy i obejmuje prace m.in. z zakresu funkcji komórek śródbłonka naczyń w procesie fizjologicznej i patologicznej angiogenezy, ze szczególnym uwzględnieniem roli śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF). Badania prowadzone w ramach Centrum Doskonałości MolMed finansowanego z funduszy europejskich, jak również inne projekty realizowane w ZBMiM pod kierownictwem prof. Czesława Cierniewskiego zaowocowały dysertacją doktorską oraz 9 publikacjami z tego zakresu, w tym 3 opracowanymi po uzyskaniu stopnia doktora.

Kolejny obszar zainteresowań naukowych dr n.med. Patrycji Przygodzkiej, związany bezpośrednio z jej stażem naukowym w Szwecji dotyczył roli białek z rodziny serpin w funkcjonowaniu komórek. Konsekwencją prowadzonych badań była publikacja 4 następných opracowań.

Badania procesu przejścia nabłonkowo-mezenchymalnego, będące integralną częścią omówionego wcześniej osiągnięcia naukowego, Habilitantka prowadziła również w odniesieniu do czerniaka i chorób związanych z zaburzeniami włóknienia, opisując je w dwóch publikacjach wielośrodkowych.

W swojej aktywności naukowo-badawczej dr n.med. Patrycja Przygodzka skupiała się również na temacie oceny wydzielania i składu pęcherzyków zewnątrzkomórkowych uwalnianych przez komórki nowotworowe, jak również wykorzystaniu techniki barwienia fluorescencyjnego i obrazowania konfokalnego w badaniach interakcji międzykomórkowych i biologii komórki, czego konsekwencją było opublikowanie kolejnych wysokopunktowanych opracowań wraz z autorskim zdjęciem z mikroskopu konfokalnego na okładce prestiżowego periodyku.

Patrząc z formalnego, opartego na bibliometrii punktu widzenia, dorobek naukowy Habilitantki jest znaczny, zwłaszcza w okresie po uzyskaniu stopnia doktora, w całości składa się z prac oryginalnych, przy czym osobisty jej wkład włożony w przygotowanie tych publikacji był w wielu przypadkach wiodący. Tym samym spełnia warunki stawiane ustawowo oraz zwyczajowo kandydatom do uzyskania stopnia doktora habilitowanego.

## **Ocena pozostałych osiągnięć Habilitantki**

Na uwagę zasługuje działalność projektowa dr n.med. Patrycji Przygodzkiej która obejmuje udział w 18 projektach naukowych: 4 międzynarodowych i 14 o zasięgu krajowym. W dwóch z nich (Sonata Bis 6 i Opus 21), Habilitantka pełniła lub pełni funkcję kierownika, co oznacza że jest świadoma sposobu uprawiania nauki w dzisiejszych czasach, wykazując się przy tym umiejętnościami zdobywania koniecznych źródeł finansowania.

W przypadku Kandydatki należy podkreślić również zdolność nawiązywania kontraktów zawodowych, organizowania warsztatu badawczego i współpracy w interdyscyplinarnych zespołach min. z prof. Przemysławem Lewkowiczem z Zakładu Immunogenetyki Katedry Neurologii UM w Łodzi, dr Marcinem Pacholczykiem z Instytutu Automatyki, Wydziału Automatyki, Elektroniki i Informatyki Politechniki Śląskiej, dr Marcinem Braunem z Zakładu Patologii UM w Łodzi, prof. Torem Ny, prof. Richardem Lundmarkiem oraz prof. Andrei Chabes z Uniwersytetu w Umeå w Szwecji czy prof. Stevenem Balleta z Vrije Universiteit w Brukseli.

Działalność dydaktyczna dr n.med. Patrycji Przygodzkiej jest stosunkowo skromna, co jest zrozumiałe, biorąc pod uwagę zatrudnienie w jednostce naukowo-badawczej a nie uczelni wyższej. Habilitantka pełniła funkcję promotora pomocniczego w dwóch przewodach doktorskich oraz kilkakrotnie sprawowała opiekę naukową podczas praktyk studenckich.

W ramach działalności organizacyjnej należy podkreślić jej czynny udział w przygotowaniu Dni Otwartych w IBM PAN w latach 2010-2016, organizowanych w ramach Festiwalu Nauki. Przez wiele lat uczestniczyła w obradach Rady Naukowej IBM PAN jako przedstawiciel adiunktów i asystentów, realizując równocześnie obowiązki Sekretarza Rady Naukowej.

Dr n.med. Patrycja Przygodzka jest członkiem Polskiego Towarzystwa Biochemicznego i European Association for Cancer Research (EACR). Brała aktywny udział w 7 szkoleniach i kursach zawodowych oraz 38 konferencjach o zasięgu krajowymi i międzynarodowym, choć pewien niedosyt budzi wyłącznie prezentacja plakatów a nie aktywność wykładowa. Z pewnością na wyróżnienie zasługuje umieszczenie przez edytorów z Nature Publishing Group, autorskiego zdjęcia neutrofii produkujących interleukinę 10, wykonanego przy pomocy mikroskopii konfokalnej, na okładce Mucosal Immunology, a także aktywność recenzencka w czasopiśmie o międzynarodowym zasięgu. Przyznane kilkakrotnie nagrody Dyrektora Instytutu Biologii Medycznej PAN w Łodzi oraz Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wskazują również, że w rodzimym środowisku Habilitantka jest postrzegana jako wzorowy pracownik i zdolny naukowiec.

## **Podsumowanie**

Po analizie dorobku naukowego stwierdzam, że dr n.med. Patrycja Przygodzka posiadała umiejętność planowania badań naukowych, właściwej ich realizacji oraz wyciągania krytycznych wniosków. Jej publikacje są różnorodne i wartościowe zarówno pod względem

ilościowym, jak i jakościowym, mają wyraźny aspekt poznawczy, z dużym potencjałem do zastosowania w praktyce. W mojej ocenie, Habilitantka reprezentuje typ dojrzałego pracownika naukowego, umiejętnie realizującego założone cele badawcze i gotowego do samodzielnego koordynowania prac zespołu. Pozytywnie oceniam również jej osiągnięcia organizacyjne, dydaktyczne i popularyzatorskie. Konkludując stwierdzam, że dr n.med. Patrycja Przygodzka spełnia warunki stawiane kandydatom do nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego określone w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2021r. poz. 478 z późn. zm.) i wnoszę o dalsze procedowanie wniosku.

*Diana Hodorowicz-Zaniewska*

Dr hab.n.med. Diana Hodorowicz-Zaniewska