



Poznań, 22.04.2025

Prof. dr hab. Piotr Ziółkowski
Pracownia Biologii Genomu
Instytutu Biologii Molekularnej i Biotechnologii
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

**Ocena osiągnięcia naukowego i aktywności naukowej dr Urszuli L. McClurg
w związku z ubieganiem się o stopień doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie biologia medyczna**

Informacje wstępne

Przebieg kariery naukowej pani dr Urszuli McClurg w pozytywnym sensie odbiega od standardów powszechnych w Polsce: Pierwsze spojrzenie na Jej CV wskazuje na wyjątkową mobilność i zdolność do podejmowania wyzwań zawodowych w nowych miejscach, przy czym były to przede wszystkim lokalizacje poza Polską. Tak więc już etap studiów magisterskich Habilitantka odbyła zagranicą, kończąc z wyróżnieniem studia w zakresie nauk biomedycznych na Uniwersytecie w Bradford w Wielkiej Brytanii w roku 2008. Niewiele ponad cztery lata później obroniła doktorat pod kierunkiem profesor Jean Crabtree, tym razem na Uniwersytecie w Leeds. Warto zauważyć, że w tym okresie zainteresowania naukowe Habilitantki zaczęły koncentrować się na mechanizmach molekularnych związanych z procesem onkogenezy. Kilka dni po obronie pracy doktorskiej Urszula rozpoczęła swój staż podoktorski w zespole prof. Craiga Robsona przenosząc się z Leeds do Newcastle, do Northern Institute for Cancer Research (obecnie Newcastle University Centre for Cancer). Po jego zakończeniu dr McClurg zdobyła pozycję *Research Fellow* tworząc swój pierwszy zespół badawczy i z tego też okresu pochodzą jej pierwsze publikacje, w których występuje jako autor korespondencyjny. Jej osiągnięcia na tym etapie były na tyle znaczące, że po dwóch kolejnych latach, w listopadzie 2018 roku, Habilitantka z sukcesem aplikowała na pozycję *Tenure Track Fellow* na Uniwersytecie Liverpoolskim, by w niecałe dwa lata później awansować na stanowisko *Tenured Lecturer*, na którym pracuje do dnia dzisiejszego. W roku 2023 dr McClurg podjęła też pracę w Instytucie Biologii Medycznej PAN w Łodzi, gdzie tworzy nową grupę badawczą.

Nadesłana dokumentacja wniosku jest kompletna, tak więc spełnione zostały wszystkie wymogi formalne niezbędne do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego.

Charakterystyka osiągnięcia naukowego

ul. Uniwersytetu Poznańskiego 6, Collegium Biologicum, 61-614 Poznań
NIP 777 00 06 350, REGON 000001293
tel. +48 61 829 55 52
biologia@amu.edu.pl

Podstawą rozprawy habilitacyjnej pani doktor Urszuli McClurg jest osiągnięcie naukowe zatytułowane „Ustalanie roli modyfikacji białek w regulacji ekspresji genów rakowych”, które ma formę cyklu trzynastu artykułów oryginalnych, jednego rozdziału monografii oraz dwóch artykułów przeglądowych. Pokróćce omówię najważniejsze aspekty tego osiągnięcia Habilitantki:

W dziewięciu pracach oryginalnych dr McClurg występuje jako pierwszy autor, w tym w dwóch jest jednocześnie autorem korespondencyjnym, w dwóch publikacjach jest drugim autorem, a w jednej zajmuje dalszą pozycję na liście autorów. Ponadto w trzech artykułach Habilitantka jest ostatnim autorem korespondencyjnym. Pięć spośród publikacji wykazanych w osiągnięciu naukowym zostało opublikowane w czasopiśmie *Oncotarget*. Trzeba tu zauważyć, że w 2018 roku czasopismo to zostało usunięte z *Journal Citation Reports* z uwagi na wadliwy proces recenzji naukowej. Rzeczywiście, w odniesieniu przynajmniej do trzech prac Habilitantki opublikowanych w tym czasopiśmie proces recenzji wydaje się zbyt krótki, by mógł być prawidłowy: czas od submisji do akceptacji wynosi raptem 3 dni w przypadku pracy H4, osiem dni dla H6 i 9 dni dla H1, co sugeruje jedynie edytorskie korekty, choć oczywiście nie przesądza o jakości prac. Pozostałe prace zostały opublikowane w dobrych lub bardzo dobrych czasopismach takich jak *Journal of Biological Chemistry*, *Nucleic Acids Research*, *Nature Communications* czy *BMC Medicine*.

Prace włączone do osiągnięcia naukowego, w chwili złożenia wniosku, były cytowane 419 razy i miały łączny współczynnik oddziaływania 88,2 (910 punktów ministerialnych). Są to bardzo wysokie wartości jak na ten etap kariery naukowej, a wysoka liczba cytowań świadczy o znaczącym wpływie prowadzonych przez Habilitantkę badań na rozwój dyscypliny naukowej. Warto zauważyć, że w zasadzie wszystkie publikacje włączone do osiągnięcia habilitacyjnego ukazały się już po obronie doktoratu. Podobnie nie znalazłem prac opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora w pozostałym dorobku naukowym Habilitantki. Wynika to oczywiście z tego, że wyniki uzyskane w trakcie rozprawy doktorskiej zostały opublikowane już po obronie doktoratu, co jest częstą praktyką, zwłaszcza w krajach anglosaskich. Z tego względu jednak nie ma sensu podawania danych naukometrycznych dla okresu przed uzyskaniem stopnia doktora.

Osiągnięcie naukowe zgłoszone przez Habilitantkę dotyczy molekularnego i biochemicznego podłoża rozwoju raka prostaty. Rak prostaty to jeden z najczęstszych i najgroźniejszych nowotworów występujących u mężczyzn, a rokowania w zakresie jego leczenia, w związku z faktem, że ten typ nowotworu długo nie daje objawów, zależą od jego wczesnego go wykrycia. Nasza wiedza w zakresie mechanizmów molekularnych związanych z rozwojem raka prostaty, choć generalnie obszerna, pozostaje jednak niedostateczna w zakresie modyfikacji potranslacyjnych białek zaangażowanych w jego rozwój i uczestniczących w ścieżkach sygnalizacyjnych wpływających na proces nowotworzenia. Te niedostatki w wiedzy zostały trafnie zidentyfikowane przez Habilitantkę, która znaczną część swojej pracy naukowej poświęciła identyfikacji nowych markerów umożliwiających wczesne wykrycie nowotworu,

wyjaśnianiu procesów związanych z potranslacyjną modyfikacją kluczowych czynników białkowych umożliwiających rozwój nowotworu a także charakterystyką enzymów biorących w niej udział. Tak więc tematyka podjęta przez dr McClurg jest w mojej opinii niezwykle aktualna i istotna.

Prace prowadzone przy udziale Habilitantki dotyczyły kilku różnych aspektów powstawania raka prostaty. Jednym z głównych z nich była regulacja aktywności receptora androgenowego (AR), który jest czynnikiem transkrypcyjnym zaangażowanym we wzrost i transformację komórek prostaty. Jako główny regulator wzrostu zarówno w zdrowej, jak i nowotworowej prostaty, stanowi podstawowy cel terapeutyczny w leczeniu raka prostaty, w tym jego postaci odpornej na kastrację (CRPC). Aktywność i stabilność AR są modulowane przez liczne modyfikacje potranslacyjne, w tym ubikwitynację i deubikwitynację, które wpływają na jego degradację, aktywność transkrypcyjną oraz wrażliwość komórek nowotworowych na leczenie. Poprzez screening w oparciu o siRNA Habilitantka zidentyfikowała enzym deubikwitynujący Usp12 jako nowy pozytywny regulator AR. W toku badań wykazała, że aktywność Usp12 zależy od współdziałania z kofaktorami Uaf-1 i WDR20 prowadząc do deubikwitynacji AR, co bezpośrednio zwiększa jego stabilność i aktywność transkrypcyjną (Burska et al. 2013; H2). W dalszych pracach dr McClurg wykazała, że destabilizacja nawet pojedynczego członka kompleksu Usp12/Uaf-1/WDR20 prowadzi do destabilizacji receptora co ogranicza zdolność do tworzenia kolonii przez komórki rakowe. Co więcej, pokazano, że ekspresja Uaf-1 i WDR20 jest wyższa w tkankach PC aniżeli w kontroli (McClurg et al. 2015; H4).

Opisanie roli Usp12 i jego kofaktorów w aktywności AR pozwoliła na wytypowanie tego enzymu oraz jego wcześniej opisanego homologa – Usp46 – jako potencjalnego celu terapeutycznego. Jest to istotne, ponieważ w standardowych terapiach antyandrogenowych stosowanych w leczeniu PC często dochodzi do rozwoju odmiany raka opornego na kastrację (mCRPC), co wiąże się z potrzebą wprowadzenia strategii terapeutycznych działających na poziomie wyższym niż sam receptor androgenowy. Autorzy zastosowali w badaniach niewielką cząsteczkę antyandrogenową zwaną galeteronem o którym wiadomo, że jest skuteczny także w modelach PC opornych na kastrację. Wykazano, że galeteron wiąże się do działających redundantnie Usp12 i Usp46 blokując ich aktywność enzymatyczną względem AR i szlaku P53. Praca ta dostarcza nowych informacji na temat mechanizmu działania galetronu (McClurg et al. 2018, H3).

W kolejnej pracy dr McClurg starała się poznać zależności między Usp12 a fosfatazami nowotworowymi PHLPP i PHLPPPL w kontekście regulacji aktywności transkrypcyjnej AR w raku prostaty. PHLPP i PHLPPPL defosforylują i dezaktywują kinazę Akt, która sama w sobie odpowiada za fosforylację i w konsekwencji degradację AR. Autorzy wykazali, że Usp12, w kompleksie z kofaktorami deubikwitynuje i stabilizuje PHLPP i PHLPPPL przez co obniża poziom aktywnego Akt. Wynik ten potwierdza to, że Usp12 może być atrakcyjnym celem terapii w raku prostaty, zwłaszcza w jego postaciach opornych na kastrację (McClurg et al. 2014, H5).

Szerszy obraz roli Usp12 w rozwoju raka prostaty został zaprezentowany w pracy McClurg et al. 2018 (H7), w której Habilitantka występuje jako jeden z autorów korespondencyjnych. W tej pracy zbadano transkryptom komórek z wyciszonym Usp12 identyfikując deregulowane geny. Zaobserwowano, że znaczna ich część należała do grupy kontrolowanej przez białko p53, co zasugerowało, że białko to może być regulowane przez Usp12. Dalsze badania biochemiczne wykazały, że odbywa się to pośrednio, poprzez deubikwitynację MDM2. Co ważne, w pracy tej potwierdzono również użyteczność Usp12 jako biomarkera PC, zwłaszcza w kontekście formy opernej na kastrację.

Bardzo ważnym odkryciem dokonany przez Habilitantkę, była identyfikacja nowego, nieznanego wcześniej miejsca ubikwitynacji receptora AR – lizyny 311 (McClurg et al. 2017, H8). Autorzy wykazali, że inaktywacja tego miejsca powoduje akumulację AR na chromatynie i utratę funkcji transkrypcyjnej poprzez uniemożliwienie wiązania z acetylotransferazą histonową p300. Co ciekawe, pokazano również, że choć lizyna 311 występuje również w klinicznie istotnych wariantach AR, może być ubikwitynowana tylko wtedy, gdy AR zawiera domenę wiążącą ligand – sugeruje to rolę C-końca AR w rozpoznawaniu substratu przez kompleks E2/E3.

Poza głównym nurtem badawczym, dotyczącym modyfikacji potranslacyjnych komponentów szlaków prowadzących do rozwoju PC, Habilitantka była również zainteresowana aspektem chromatynowym funkcjonowania komórek rakowych. Na przykład w pracy Prendergas et al. 2020 (H9) autorzy badali, w jaki sposób komórki nowotworowe rozwiązują problem zwiększonej aktywności replikacyjnej, które w kombinacji z aktywnością transkrypcyjną powodują powstawanie niebezpiecznych dla stabilności genomu pętli R. Autorzy pokazali, że kluczowym elementem pomagającym usuwać takie pętle jest kompleks remodelujący chromatynę INO80. Istotnie, ograniczenie syntezy INO80 prowadziło do zwiększenia częstości występowania pętli R w komórkach PC3. Z kolei nadekspresja RNAzy H1 prowadziła do redukcji uszkodzeń DNA w tle z wyciszonym INO80. Pokazano również kolokalizację pętli R z INO80 oraz rekrutację tego kompleksu do pętli R. Badania te dostarczają modelu tłumaczącego, w jaki sposób nowotwory ograniczają problemy ze stabilnością genomu, co umożliwia ich nieograniczoną proliferację.

W kontekście chromatyny, ważnym nurtem badawczym były prace nad rolą komponentu acetylotransferazy histonowej TIP60, ING3, w nowotworach prostaty. Na przykład w pracy Nabbi & McClurg et al. (2017, H12) wykazano, że aktywność AR koreluje z poziomem ING3. Wyciszenie ING3 prowadziło do zahamowania rozwoju komórek nowotworowych. Analiza danych TCGA oraz mikromacierzowych dla PC pokazała również, że poziomy ING3 są wyższe w agresywnych nowotworach prostaty, w związku z czym mogłyby być wykorzystane jako biomarkery prognostyczne. W pracy McClurg et al. 2018 (H13) z kolei wykazano stymulacyjny wpływ ING3 na proliferację komórek i pokazano, że nadekspresja ING3 prowadzi do

transformacji nowotworowej fibroblastów, co odbywa się poprzez deregulację ekspresji genów cyklu komórkowego. Jest to o tyle ważny wynik, że wskazuje na potencjalne onkogenowe działanie ING3, podczas gdy dotąd białka te były postrzegane głównie jako supresory nowotworowe.

Ostatnim zagadnieniem, które dr McClurg włączyła do swojego osiągnięcia habilitacyjnego jest aktywacja genów mejotycznych w komórkach rakowych. Punktem wyjścia do tych badań, które stanowią obecnie trzon prac zespołu dr McClurg, było odkrycie, że w komórkach nowotworowych często dochodzi do ekspresji białek mejotycznych, które nigdy nie powstają w prawidłowych komórkach somatycznych. Zjawisko to w szczególności dotyczy białek kompleksu synaptemalnego. W pracy Sandhu et al. 2021 (H16) zespół kierowany przez dr McClurg pokazuje, że jedno z takich białek, TEX12, lokalizuje się w centrosomach komórek rakowych. Białko to w komórkach mejotycznych również jest kierowane do centrosomów, z kolei ektopowa amplifikacja TEX12 w komórkach somatycznych zaburza homeostazę centrosomów. W komórkach rakowych często dochodzi do amplifikacji centrosomów, co jest postrzegane jako jeden z czynników stymulujących transformację nowotworową prowadząc do błędów w segregacji chromosomów i większej częstości mutacji. Autorzy badania zidentyfikowali, jakie motywy białka są odpowiedzialne za jego rekrutację do centrosomów a także zidentyfikowali miejsce fosforylacji tego białka, które miało znaczenie na jego funkcjonowanie. W dalszej części autorzy znaleźli związek pomiędzy nieprawidłową ekspresją TEX12 w komórkach rakowych a sygnalizacją kwasu retinowego. Ponieważ tematyka ta jest stosunkowo nowa, różne jej aspekty, także związek z inicjacją mejozy, zostały szerzej omówione przez Habilitantkę w dwóch pracach o charakterze przeglądowym.

Ocena osiągnięcia habilitacyjnego

Przedstawiony do oceny cykl publikacyjny stanowi zwarty tematycznie, logiczny ciąg badań, który podejmuje ważne naukowo zagadnienia. Na podkreślenie zasługuje fakt, że dorobek Habilitantki jest naprawdę bardzo obszerny, obejmujący aż 16 prac, z których zdecydowana większość (13) to prace oryginalne. Poza walorami czysto poznawczymi, prace te mają też aspekt kliniczny wskazując potencjalne nowe biomarkery nowotworowe, a także otwierają nowe perspektywy terapeutyczne. Za najważniejsze dokonania naukowe Habilitantki uważam 1) identyfikację Usp12, obok wcześniej opisanego Usp46, jako kluczowego regulatora sieci AR-AKT-MDM2-TP53 w raku prostaty, 2) odkrycie roli tych enzymów w deubikwitinacji fosfataz PHLPP/PHLPPL i ligazy MDM2, 3) identyfikację nowego miejsca ubikwitinacji AR (K311), istotnej dla jego krótszych, opornych na leczenie wariantów, 4) wykazanie roli regulatorów takich jak ING3, USP12/46, UAF1 i WDR20 jako biomarkerów prognostycznych i potencjalnych celów terapeutycznych, a także 5) opisanie grupy białek mejotycznych aktywowanych w nowotworze prostaty.

Udział dr Urszuli McClurg w powstaniu wszystkich publikacji wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego nie budzi moich żadnych wątpliwości – jest to wkład kluczowy, czego dowodem

jest zajmowanie z reguły pierwszego miejsca na liście autorów. Co ważne w kontekście awansu naukowego, ten cykl artykułów jest również świadectwem stopniowego dojrzewania dr McClurg do pełnienia roli w pełni samodzielnego naukowca, zdolnego do kierowania – z powodzeniem – własną grupą badawczą. W pierwszych zaprezentowanych publikacjach dr McClurg występuje w roli wiodącego badacza, który z pasją i zaangażowaniem wykonuje doświadczenia molekularne i biochemiczne, opracowuje nowe metody badawcze i bierze czynny udział w przygotowaniu pracy przeglądowej. W późniejszych publikacjach, jako opiekun studentów, współdzieli także rolę pomysłodawcy, na podstawie których prace te są realizowane. Wreszcie w ostatnich trzech pracach Habilitantka występuje jako ostatni autor korespondencyjny, odpowiedzialny za dobór tematyki badawczej, zaplanowanie badań, zdobycie funduszy na ich realizację, kierowanie zespołem oraz opracowaniem publikacji.

W tym kontekście warto nadmienić, że dr McClurg w swoim autoreferacie przedstawiła także swoje plany badawcze. Pokazują one jasno, że posiada ona sprecyzowane pomysły na dalsze projekty realizowane w swojej grupie, które moim zdaniem powinny doprowadzić do dalszych przełomowych odkryć. Potwierdzeniem tego są zdobyte przez nią granty. Imponuje również fakt, że tematyka podjęta przez grupę dr McClurg nie jest prostą kontynuacją badań wykonywanych w jej wcześniejszych zespołach, co jest częstym i relatywnie łatwym modelem wybieranym przez wielu naukowców tworzących swoje zespoły: Habilitantka decyduje się podjąć zupełnie nieznane jej wcześniej zagadnienia umiejętnie łącząc je z wcześniejszymi doświadczeniami i wiedzą z zakresu molekularnych podstaw onkogenezy. Takie podejście, na pewno niełatwe, pokazuje jej odwagę i ambicje odkrywania nowych rzeczy, co jest szalenie ważne w kontekście postępu nauki.

Podsumowując całościowo osiągnięcie habilitacyjne dr McClurg stwierdzam, że zawarte w nim wyniki badań nad rolą modyfikacji białek w regulacji ekspresji genów rakowych wnoszą istotny wkład w rozwój dyscypliny *biologia medyczna* i oceniam je zdecydowanie pozytywnie.

Ocena aktywności naukowej

Na pozostały dorobek dr McClurg składa się dziewięć prac oryginalnych opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora. Poza jedną pracą, wszystkie pozostałe ukazały się w renomowanych czasopismach naukowych z listy JCR, takich jak m.in. *Nat. Cell Biol.*, *J. Pathol.* czy *Nat. Commun.* W dwóch z tych publikacji Habilitantka występuje na pozycji pierwszego autora – są to prace z okresu doktoratu. Większość z prac niewłączonych do osiągnięcia habilitacyjnego dotyczy badań związanych z rozwojem nowotworów. Sumaryczny IF wszystkich publikacji Habilitantki w momencie składania wniosku wynosił 164.8 a liczba cytowań wg bazy WoS – 500. Jej indeks Hirscha wg WoS to 12, a wg GoogleScholar – 17. Są to bardzo dobre wartości jak na ten etap kariery naukowej.

Dr McClurg z należytą pewnością spełnia wymóg „wykazywania się istotną aktywnością naukową (...) realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, (...) w szczególności

zagranicznej”. Szerzej kwestię tę opisałem na początku niniejszego raportu, ale warto jeszcze raz podkreślić, że praktycznie cała kariera naukowa Habilitantki, od okresu studiów magisterskich, odbywała się w kilku zagranicznych ośrodkach naukowych.

Dr McClurg w trakcie swojej kariery naukowej wielokrotnie prezentowała swoje wyniki na konferencjach i sympozjach, zarówno w formie wystąpień ustnych (14-krotnie), jak i prezentacji posterowych. Kilkanaście razy prezentowała swoje badania na seminariach w innych jednostkach naukowych. Równie istotny dla oceny aktywności naukowej jest udział Kandydatki w realizacji projektów badawczych. Łącznie brała udział w realizacji 14 grantów, spośród których kierowała bądź kieruje 11 projektami finansowanymi przez różne agencje. Na szczególną uwagę zasługują projekty EMBO Installation Grant, Medical Research Council a także pakiet IIB Tenure Track Fellowship start-up. Świadczy to o dużej umiejętności przygotowywania przekonujących i wartościowych aplikacji grantowych, niezbędnej do samodzielnego prowadzenia badań naukowych. Dr McClurg może pochwalić się także bogatym dorobkiem w zakresie przygotowywania recenzji dla czasopism naukowych i dla agencji finansujących badania naukowe.

Habilitantka pełniła funkcję promotora w trzech przewodach doktorskich a kolejne pięć jest w toku. Była egzaminatorem w postępowaniach o nadanie stopnia doktora na Uniwersytecie w Lancaster oraz Uniwersytecie w Liverpoolu. Była także promotorem sześciu prac licencjackich i jedenastu prac magisterskich. Habilitantka posiada bardzo bogaty dorobek dydaktyczny, prowadząc zajęcia dla studentów z 11 różnych przedmiotów na czterech różnych uczelniach, przez kilka lat pełniła funkcję osoby prowadzącej seminarium (*Seminar Lead*) oraz asystenta nauczania (*Teaching Assistant*), posiada certyfikaty dokumentujące jej wysokie kwalifikacje pedagogiczne z kilku agencji zagranicznych. Jest też aktywna na polu organizacji nauki będąc członkiem kilku komitetów konferencyjnych. Ten rozległy dorobek dydaktyczny zapewnia wysokie kwalifikacje do kształcenia młodego pokolenia badaczy.

Ocena końcowa

Stwierdzam, że przedstawione mi do oceny osiągnięcie naukowe oraz pozostała aktywność naukowa dr Urszuli McClurg w pełni spełniają wymogi stawiane w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.) – w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Z tej te przyczyny pozytywnie opiniuję wniosek o nadanie doktor Urszuli McClurg stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie biologia medyczna.



Piotr Ziółkowski