



Zakład Histologii i Embriologii UMB

**Kierownik: Prof. dr hab. n.med.
Wiesława Ewa Niklińska**

15-269 Białystok, ul. Waszyngtona 13, tel.: (85) 7485455; fax.: 48 (85) 7485455,
e-mail: histolog@umb.edu.pl

Białystok, dnia 10.06.2025r.

Prof. dr hab. n.med. Wiesława Ewa Niklińska
e-mail: wieslawa.niklinska@umb.edu.pl

Recenzja obejmująca ocenę dorobku naukowego Pani dr Urszuli McClurg w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie biologia medyczna zgodnie z Uchwałą nr 2 z dnia 31 marca 2025 roku Rady Naukowej Instytutu Biologii Medycznej PAN w Łodzi.

Do oceny przedstawiono następujące materiały:

1. Autoreferat w języku polskim i angielskim, który zawiera:

- posiadane dyplomy i stopnie naukowe
- informację o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych
- wskazanie osiągnięcia naukowego (wykaz publikacji składających się na osiągnięcie naukowe, będące podstawą do ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego)
- omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych
- analizę bibliometryczną
- informację o kierowaniu międzynarodowymi i krajowymi projektami badawczymi oraz o udziale w tych projektach
- informację o międzynarodowych i krajowych nagrodach za działalność naukową
- informację o działalności dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzującej naukę
- informację o odbytych stażach zagranicznych i krajowych

2. Dołączone dokumenty zawierają także:

- opis osiągnięcia naukowego w języku angielskim
- opis osiągnięcia naukowego w języku polskim z kopiami dokumentów potwierdzających osiągnięcia

- oświadczenia o wkładzie własnym
- wykaz osiągnięć naukowych
- CV

3. Sylwetka Habilitantki:

Dr Urszula Łucja McClurg w roku 2008 ukończyła z wyróżnieniem Uniwersytet w Bradford UK, gdzie na podstawie pracy magisterskiej „Badanie zdolności krótkich sekwencji DNA do aktywowania inwazyjności w nie chorobotwórczych E.coli podczas zakażeń przewodu moczowego”, uzyskała tytuł magistra nauk biomedycznych.

W roku 2013 w Instytucie Medycyny Molekularnej na Uniwersytecie w Leeds, UK uzyskała stopień doktora na podstawie rozprawy doktorskiej „Rola metaloproteazy ADAM 17 w rozwoju raka żołądka”. Dr Urszula McClurg ukończyła także kursy podyplomowe w zakresie:

- zarządzania dla kierowników laboratoriów (EMBO)
- wykładowcy akademickiego (Uniwersytet w Liverpoolu, UK)
- starszego wykładowcy akademickiego (Uniwersytet w Liverpoolu, UK)

4. Przebieg pracy naukowo – zawodowej:

Po doktoracie w latach 2013 – 2018 Kandydatka pracowała w Instytucie Badania Raka NICR w Newcastle. Od 01.02.2017 roku do 31.10.2018 roku pełniła funkcję młodego kierownika laboratorium w Instytucie Biologii Komórek i Molekuł na Uniwersytecie w Newcastle, UK. Habilitantka w okresie od 01.11.2018 roku do 01.06.2022 roku zatrudniona była na Uniwersytecie w Liverpoolu, UK w Instytucie Biologii Systemowej, Molekularnej i Integracyjnej, na stanowisku będącym odpowiednikiem adiunkta. Od 01.06.2022 do chwili obecnej dr Urszula McClurg jest zatrudniona w tym instytucie oraz od 01.12.2023 jest adiunktem w Instytucie Biologii Medycznej PAN.

5. Przedstawienie informacji o ocenianym osiągnięciu naukowym:

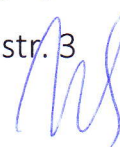
Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe, będące podstawową wniosku habilitacyjnego nosi tytuł: „Ustalenie roli modyfikacji białek w regulacji ekspresji genów rakowych”. W skład osiągnięcia wchodzi cykl powiązanych tematycznie trzynastu prac oryginalnych, jeden rozdział książki oraz dwie prace przeglądowe. W większości prac Kandydatka jest pierwszym autorem a w pięciu autorem korespondującym. Prace składające się na cykl publikacji ukazały się w renomowanych czasopismach o współczynnikach oddziaływania między 3.766 a 14.919. Sumaryczny współczynnik oddziaływania prac wynosi 88.200 oraz 910 punktów MNiSW. Należy zwrócić uwagę na wysoką liczbę cytowani 419 (na podstawie Web of Science).

Za cel swoich badań naukowych Habilitantka wyznaczyła odkrycie nowych biomarkerów raka prostaty i identyfikację nowych strategii jego leczenia. Wykorzystując metody analityczne takie, jak elektroforeza, precypitacja białek, spektroskopia mas, sekwencjonowanie transkryptomu i immunologiczna analiza białek wykryte zostały dwa enzymy (USP12 i USP46), związane z regulacją

receptora raka prostaty. Na podstawie przeprowadzonych badań opisano przebieg ubiquitytacji i deubiquitytacji białek przyczyniających się do rozwoju raka prostaty. Odkryto i zweryfikowano sześć nowych biomarkerów tego nowotworu.

Rozwój raka prostaty (jednego z najczęstszych nowotworów u mężczyzn) kontrolowany jest przez receptor androgenowy (AR), kluczowy czynnik transkrypcyjny regulowany na drodze hormonalnej, dlatego w początkowym okresie choroby leczenia polega na obniżaniu stężenia androgenów i/lub dezaktywacji samego receptora. Niestety w większości przypadków dochodzi do stanu odpornego na kastrację biochemiczną (CRPC), co skutkuje brakiem leczenia celowanego i niekorzystną prognozą kliniczną. Rozwój tego stanu może być wynikiem mutacji, amplifikacji AR, alternatywnego splicingu AR prowadzącego do powstania krótszych wariantów bez domeny wiążącej androgeny. AR to receptor jądrowy, który wiąże się z DNA genów przez niego kontrolowanych, aktywując ich ekspresję. Funkcjonowanie AR jest regulowane przez wiele modyfikacji post-translacyjnych np. przez fosforylację, czy ubiquitytację. Proces ten jest badany w kilku pracach składających się na osiągnięcie naukowe dr Urszuli Mc Clurg. Autorka prowadząc badania skupiła się na białkach odpowiadających za post-translacyjne modyfikacje AR i jego międzybiałkowe interakcje. Pozwoliło to na opisanie szlaków sygnalizacyjnych w raku prostaty, identyfikację nowych biomarkerów i celów terapeutycznych.

W artykule oznaczonym, jako **H1** autorka opisuje proces ubiquitytacji, jako odwracalną reakcję enzymatyczną. Odwracalność tego procesu w komórce jest możliwa dzięki enzymom deubiquitynującym DUB. Skąpe informacje na temat tych enzymów skłoniły Habilitantkę do zbadania, które lizyny receptora androgenowego ulegają ubiquitytacji, które enzymy odwracają reakcję, jak jest regulowana aktywność receptora i jego interakcje międzybiałkowe. Badanie wpływu enzymów DUB na aktywność receptora androgenowego przeprowadzono wykorzystując białko regulowane przez AR np. białko PSA. Aby ocenić, które enzymy DUB regulują receptor androgenowy, autorka zmierzyła poziom białka PSA komórek rakowych po wcześniejszym wyciszeniu DUBów (zastosowano siRNA w linii komórek raka prostaty – artykuł **H2**). Następnie przeprowadzono test ilościowy ELISA.. Habilitantka wykazała w swojej pracy, że z 78 przeanalizowanych ludzkich enzymów dwa USP12 i USP46 są w stanie deubiquitynować receptor androgenowy (artykuły **H2** i **H3**). Enzymy te mogą być biomarkerami raka prostaty oraz celem leków, co Kandydatka zaplanowała zbadać w późniejszych etapach swojej. pracy naukowej. Przeprowadzone badania wykazały, że wyciszenie USP12 i USP46 obniżają ekspresję genu *PSA* oraz ilość białka AR hamując rozrost komórek rakowych zależnych od AR (artykuł **H2**). Analizując dane literaturowe dr Urszula McClurg w części swoich badań postanowiła zbadać udział USP46 i USP12 w biochemii fosfataz AKT aby wyjaśnić ich oddziaływanie na aktywność AR. Aktywność AKT jest regulowana poprzez PTEN, dzięki czemu PTEN jest supresorem onkogenezy poprzez defosforylację PIP3. U 60% pacjentów z rakiem prostaty dochodzi do utraty tego białka. Habilitantka wykazała, że USP12 jest kluczowym regulatorem sprzężenia zwrotnego pomiędzy AKT i AR. Przeprowadzone badania wykazały, że USP12 podobnie, jak USP46 deubiquitynuje i stabilizuje PHLPP i PHLPL. Enzymy



te mogą być regulatorami pomiędzy śmiercią komórek a ich podziałem, ponieważ USP12 stabilizuje AR (artykuł **H2**) i PHLPP/L (artykuł **H5**).

Kolejny etap badań dotyczył udziału USP12 w regulacji ścieżki sygnalizacyjnej TP-53-MDM2-AKT-AR. MDM2 jest ligazą ubikwitynującą TP53, co prowadzi do jego degradacji. Skutkiem jest wzmożony podział komórek i nasilona onkogeneza. MDM2 odpowiada także za ubikwitynację AR, prowadząc do jego degradacji. W ten sposób regulując poziom TP53 oraz AR kontroluje równowagę pomiędzy podziałem komórek prostaty a śmiercią (artykuł **H6**). W celu ustalenia roli USP12 w sieci sygnałowej TP53-MDM2-AR-AKT zsekwencjonowano transkryptom komórek raka prostaty po wyciszeniu USP12. Sekwencjonowanie umożliwiło identyfikację sieci sygnalizacyjnej TP53, jako najbardziej rozregulowanej na skutek braku USP12 (artykuł **H7**). Analiza immunoprecypitacji potwierdziła, że interaktom USP12 zawiera MDM2 i że USP12 może deubikwitynować MDM2 zapobiegając degradacji przez proteasom. Przy wyciszonym USP12, MDM2 ulega degradacji, skutkiem czego jest brak ubikwitynacji P53 a w konsekwencji jego podwyższone stężenie ekspresja podległych mu genów.

Na podstawie danych literaturowych wiadomo było, że ubikwitynacji ulegają dwie lizyny AR K845 oraz K847. Badania prowadzone przed Kandydatkę doprowadziły do odkrycia trzeciej lizyny w pozycji K311, która ulega ubikwitynacji ale MDM2 nie jest jedynym enzymem z taką właściwością. Ubikwitynacja K311 reguluje czas półtrwania AR oraz kontroluje aktywność transkrypcyjną (artykuł **H8**). Mutacja tej lizyny zmienia ekspresję genów regulujących organizację chromatinę, sygnalizację i adhezję komórkową, ruchliwość i metabolizm. Odporność na kastrację biochemiczną (mutacje AR, alternatywny splicing i powstawanie krótszych wariantów niezależnych od testosteronu) jest główną przyczyną śmierci pacjentów z rakiem prostaty. Dlatego cały czas są potrzebne nowe metody leczenia celowane w warianty AR. Dotychczasowe badania skłoniły dr Urszulę McClurg do analizy przydatności terapii celowanej w USP12 i USP46 w leczeniu raka prostaty odpornego na leczenie tradycyjne (galeteronewarianty bez LBD). Wykorzystując środek leczniczy Autorka przeprowadziła screening tego związku wobec enzymów deubikwitynujących *in vitro*.

Wykazano selektywne działanie w stosunku do USP12 i USP46. Potencjał kliniczny galeteronu oceniono poprzez jego wpływ na rozrost różnych linii komórkowych raka prostaty. Wpływ antyproliferacyjny był wyraźnie obniżony w liniach komórkowych z krótszym wariantem AR w porównaniu do linii z pełnym AR. Uzyskane wyniki stanowią biochemiczne wyjaśnienie niepowodzenia w zastosowaniu tego związku. Kolejnym zagadnieniem osiągnięcia naukowego Habilitantki były białka ING i ich rola w aktywności AR. Opracowano system w którym produkcję tych białek można było aktywować w hodowlach *ex vivo* nienowotworowych tkanek prostaty pobranych od pacjentów (artykuł **H11**). Badania wykazały, że w chorobie prostaty, ING3 stymuluje rozrost tkanki (artykuł **H11**). Podwyższony poziom ING3 koreluje z odpornością na leczenie i z niską przeżywalnością pacjentów z rakiem prostaty (artykuł **H13**). Potwierdziło to wyniki badań *in vitro* wskazujące na onkogenne właściwości tych białek. Wykazano, że ING3 wiążąc się z promotorami genów kontroluje aktywność AR oraz wzrost komórek. W związku z tym, że ING3 okazał się onkobiałkiem (artykuły **H12-H13**) podwyższona ilość kopii genu lub jego

białka u pacjentów z rakiem i w stadium odpornym na terapię powinna służyć, jako niekorzystny marker prognostyczny. Dr Urszula McClurg w swoich badaniach naukowych zidentyfikowała także białka mejotyczne. W mitozie, pojedynczy genom oraz rekombinacje materiału genetycznego mają niekorzystne, rakotwórcze konsekwencje. Badania Habilitantki i jej zespołu (a także innych zespołów) wykazały, że ekspresja białek synaptomalnych SC sprzyja powstawaniu nowotworów i prowadzi do ich odporności na leczenie (artykuł **H16**). Kolejne badania odkryły, że 30 do 50% pacjentów z chorobą nowotworową wykazuje ekspresję przynajmniej jednego genu SC (artykuł **H16**). Białko SC – TEX12 jest obecne u 10 – 20% chorych na nowotwory, w tym u pacjentów na raka prostaty. W artykule H16 Autorka opisała rakotwórcze działanie TEX12 poprzez amplifikację centrosomów. Niezależnie od SC, TEX12 poprzez udział w mejotycznej organizacji centrosomów działa w komórkach somatycznych rakotwórczo po jego aktywacji. Ta grupa badań zidentyfikowała nowe białka rakowe, które mogą być wykorzystane, jako biomarkery różnych typów nowotworów lub cele terapeutyczne.

Podsumowując, cykl publikacji jest imponujący. Wyjaśnia podłoże biochemiczne wielu procesów i mechanizmów komórkowych powiązanych z procesami nowotworzenia. Daje także możliwość wykorzystania zidentyfikowanych związków, jako potencjalnych biomarkerów prognostycznych w raku prostaty, czy potencjalnych celów terapeutycznych.

6. Dane naukometryczne, informacje o liczbie publikacji, czasopismach oraz pozostałej działalności naukowej Kandydatki:

W całkowitym dorobku Habilitantki znajduje się 25 publikacji o łącznym wskaźniku oddziaływania IF – 164,774 i 1875 punktów MNiSW. Liczba cytowań według bazy Web of Science Core Collection wynosi 500.

Index Hirscha według bazy Web of Science Core Collection – 12; według bazy Google Scholar – 17. Dorobek poza pracami włączonymi do osiągnięcia to 9 publikacji o współczynniku oddziaływania IF – 76,574 i 965 punktach MNiSW. IF prac, w których Kandydatka jest pierwszym autorem wynosi 58,007 a punkty MNiSW – 565 a w pracach w których jest autorem korespondującym IF – 16,948 i 280 punktów MNiSW. Poza jedną pracą, wszystkie pozostałe ukazały się po doktoracie. Tematyka prac, które nie wchodzi w skład osiągnięcia naukowego będącego podstawą ubiegania się o stopień doktora nawiązują do zainteresowań naukowych Habilitantki.

Dr Urszula McClurg była kierownikiem 11 międzynarodowych projektów badawczych a w 3 pełniła funkcję współwnioskodawcy. W swojej karierze naukowej Habilitantka odbyła staże naukowe w zagranicznych ośrodkach, łącznie z magisterium i doktoratem.

7. Międzynarodowe i krajowe nagrody za działalność naukową:

Na bogatej ścieżce naukowej Habilitantka otrzymała liczne nagrody. Jako studentka w ramach ERASMUSA – Stypendium Sokratesa przez jeden semestr

nagrodę za najlepszy projekt magisterski. W kolejnym roku uzyskała Ritchie Charitable – Stypendium doktoranckie. W roku 2010 Kandydatka była stypendystką w Karolinska Institutet w Szwecji. W tym samym roku Pani Doktor zajęła II miejsce za Najlepszą Prezentację Pracy Doktorskiej w Wielkiej Brytanii (Leeds Postgraduate Symposium).

W swojej karierze naukowej Kandydatka była zapraszana przez organizatorów na zagraniczne konferencje naukowe. Otrzymywała także nagrody za najlepszy poster oraz brała udział w stypendium szkoleniowym dla przyszłych kierowników laboratoriów. Jest także laureatką Editors Highlight w *Nature Communications*; tytuł publikacji: „INO80 promotes resolution of R-loop to maintain cancer cell” – wybrane przez Anne Mirabella.

8. Ocena dorobku dydaktycznego, organizacyjnego i popularyzującego naukę:

Działalność dydaktyczna dr Urszuli McClurg wiąże się między innymi z funkcją promotora sześciu prac licencjackich i jedenastu prac magisterskich. Kandydatka była promotorem trzech prac doktorskich realizowanych na zagranicznych uczelniach a obecnie jest promotorem pięciu doktoratów na Uniwersytecie w Liverpoolu. W ramach pracy dydaktycznej Habilitanka prowadziła szereg przedmiotów, między innymi: Medycyna molekularna, Podstawy metod analitycznych, Podstawy statystyki, Podstawy biologii komórki, Chemia fizjologii komórki, głównie na Uniwersytetach w Liverpoolu, Newcastle czy Leeds.

Osiągnięcia naukowe Kandydatki prezentowane były na czternastu zagranicznych konferencjach w formie ustnych wystąpień oraz na dwunastu konferencjach w formie plakatów.

Wśród osiągnięć organizacyjnych wymienić można recenzowanie dla czasopism naukowych (Cancer Letters, Cancer Genetics, Oncogene i szereg innych) oraz dla organizacji grantowych (French National Research Agency, North West Cancer Research (UK), German DKFZ. Kandydatka pracowała również przy organizowaniu trzech konferencji. Była recenzentem i egzaminatorem zewnętrznym doktorantów a obecnie jest recenzentem i egzaminatorem wewnętrznym doktorantów.

Dr Urszula McClurg jest Członkiem Brytyjskiego Królewskiego Stowarzyszenia Biochemicznego, Członkiem Brytyjskiej Organizacji Mejozy, Członkiem Panelu Ekspertów British Biotechnology and Biotechnological Sciences Research Council, Członek Międzynarodowej Sieci Badaczy Rzęsek.

Podsumowując, stwierdzam, że dorobek dydaktyczny, organizacyjny i popularyzujący naukę Pani dr Urszuli McClurg spełnia wymogi stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego.

Wniosek końcowy

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawione osiągnięcie naukowe „Ustalenie roli modyfikacji białek w regulacji ekspresji genów rakowych” oraz

oceniany dorobek naukowy, osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne i popularyzujące naukę spełniają kryteria stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego (określone w art. 219 ust. 5 ustawy 5 z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2024 r. poz.1571 ze zm.)). Dlatego popieram wniosek Pani dr Urszuli McClurg o awans naukowy i wnoszę do Rady Naukowej Instytutu Biologii Medycznej Polskiej Akademii Nauk w Łodzi o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów postępowania, w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie biologia medyczna.


KIEROWNIK
Zakładu Histologii i Embriologii
prof. dr hab. Wiesława Ewa Niklińska