

Kraków, 18 czerwca 2020 r.



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Prof. dr hab. med. Piotr Chłosta, FEBU, FRCS (Glasg.)
Kierownik Katedry i Kliniki Urologii UJ CM

**Ocena dorobku naukowego, dydaktycznego
i organizacyjnego oraz osiągnięcia naukowego
pt.: „*Markery genetyczne raka pęcherza moczowego oraz ich
wykorzystanie w diagnostyce i monitorowaniu choroby*”
dr. med. Edyty Borkowskiej
w postępowaniu habilitacyjnym
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Wydział Lekarski

Katedra i Klinika Urologii

Dr med. Edyta Borkowska uzyskała dyplom magistra analityki medycznej po ukończeniu studiów na Wydziale Farmaceutycznym Oddziału Analityki Medycznej w Akademii Medycznej w Łodzi w 1998 r. Dyplom doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej uzyskała na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Łodzi 2004 r., na podstawie dysertacji pt. „*Detekcja mutacji genu TP53 przy użyciu metody MSSCP (Multitemperature Single Strand Conformation Polymorphism) w przypadkach nowotworów pęcherza moczowego.*” Od chwili rozpoczęcia pracy, Habilitantka osiągnęła wszystkie niezbędne etapy kariery zawodowej i działalności naukowej upoważniające ją do ubiegania się o pozycję samodzielnego pracownika nauki. Staże zagraniczne w renomowanych ośrodkach zagranicznych odbywała w ramach stypendiów naukowych, co stanowi czytelny przekaz uznania dla

ul. Jakubowskiego 2

PL 30-688 Kraków

tel. +48 (12) 400 25 00

fax +48 (12) 400 25 17

urologia@uj.edu.pl

www.cm-uj.krakow.pl



UNIwersYTET
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Jej entuzjazmu badawczego i zawodowego. W latach 2012-2013 jako laureat programu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego pracowała na Uniwersytecie Oksfordzkim pod nadzorem Profesora Freddiego Hamdy, oraz podjęła współpracę naukową z zespołem Profesora Jamesa Catto z Uniwersytetu w Sheffield. Dr Borkowska jako profesor wizytujący, prowadziła cykl wykładów poświęconych badaniom genetycznym dla studentów Zhetysu State University Ilyas Zhansugurov w Kazachstanie. Ponadto, w ramach programu Erasmus+ Staff Mobility for Teaching przebywała w Radboud University w Nijmegen w Holandii. Z kolei w Serbii (University of Novi Sad), prowadziła zajęcia z genetyki klinicznej dla studentów wydziału anglojęzycznego medycyny. W ramach programu Erasmus + Staff Mobility for Training, odbyła kolejny, tygodniowy staż w University of Porto w Portugalii.

Wydział Lekarski

Katedra i Klinika Urologii

Osiągnięcia naukowe

Jako osiągnięcie naukowe Kandydatka wskazała cykl pięciu publikacji naukowych zebranych pod wspólnym tytułem „*Markery genetyczne raka pęcherza moczowego oraz ich wykorzystanie w diagnostyce i monitorowaniu choroby.*”. Stanowią one spójny tematycznie zbiór prac naukowych opublikowanych po uzyskaniu przez Habilitantkę stopnia doktora nauk medycznych. Na proponowany cykl artykułów składają się następujące prace:

1) **Borkowska EM**, Kruk A, Jędrzejczyk A, Roźniecki M, Jabłonowski Z, Traczyk M, Constantinou M, Banaszkiwicz M, Pietrusiński M, Sosnowski M, Hamdy FC, Peter S, Catto JWF, Kałużewski B: *Molecular subtyping of bladder cancer using Kohonen self-organizing maps. Cancer Med. 2014 Aug 20. doi: 10.1002/cam4.217.*

2) Peter S*, **Borkowska E***, Drayton RM, Rakhit CP, Noon AP, Chen W, Catto JW. *Identification of differently expressed long non-coding RNAs in bladder cancer. Clin Cancer Res. 2014 Aug 27. dpii: clincanres.0706.2014.*

ul. Jakubowskiego 2

PL 30-688 Kraków

tel. +48 (12) 400 25 00

fax +48 (12) 400 25 17

urologia@uj.edu.pl

www.cm-uj.krakow.pl



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

3) Kutwin P, Konecki T, **Borkowska EM**, Traczyk-Borszyńska M, Jabłonowski Z. *Urine miRNA as a potential biomarker for bladder cancer detection - a meta-analysis. Cent European J Urol. 2018;71(2):177-185. doi: 10.5173/cej.2018.1605.*

4) **Borkowska EM**, Kutwin P, Rolecka D, Konecki T, Borowiec M, Jabłonowski Z: *Clinical value of microRNA-19a-3p and microRNA-99a-5p in bladder cancer. Archive Med Sciences 2019 DOI: doi.org/10.5114/aoms.2019.89700 Online publish date: 2019/11/11*

5) **Borkowska EM**, Konecki T, Pietrusinski M, Borowiec M, Jabłonowski Z. *MicroRNAs Which Can Prognosticate Aggressiveness of Bladder Cancer. Cancers (Basel). 2019 Oct 14;11(10). pii: E1551. doi: 10.3390/cancers11101551.*

Wydział Lekarski

Katedra i Klinika Urologii

Wszystkie opracowania mają dużą wartość kliniczną. Kandydatka jednoznacznie definiuje istotny udział procentowy w przygotowaniu wszystkich manuskryptów (odpowiednio: 65%, 40%, 37%, 67% i 75%). Szczególną uwagę zwraca fakt, że dr med. Edyta Borkowska jest pierwszym autorem w przeważającej większości artykułów w zgłoszonym przez Nią cyklu.

Habilitantka przeprowadziła wartościowe badania nad poszukiwaniem przydatnych w rutynowej praktyce markerów genetycznych raka pęcherza moczowego (RPM), co zaowocowało próbą stworzenia kalkulatora ryzyka wystąpienia wznowy i/lub progresji choroby u pacjentów z rozpoznaniem RPM. W wyniku przeprowadzonych badań uzyskała satysfakcjonujący model, który oszacowywał ryzyko wystąpienia wznowy u pacjenta z rozpoznaniem RPM. Wyniki i prototyp kalkulatora ryzyka wystąpienia/braku wznowy (założenia i wybór metodyki związanej z wykorzystaniem sztucznych sieci neuronowych – Artificial Neural Network, ANN) były przygotowywane do zgłoszenia patentowego. Wykorzystując inny rodzaj sztucznej inteligencji (AI-Artificial Intelligence), podjęła badania nad zdefiniowaniem panelu genów związanych

ul. Jakubowskiego 2

PL 30-688 Kraków

tel. +48 (12) 400 25 00

fax +48 (12) 400 25 17

urologia@uj.edu.pl

www.cm-uj.krakow.pl



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

z progresją raka pęcherza moczowego. Wykazała, że istnieje przydatność SOM (Self Organising Maps –SOM) w identyfikacji homogennych grup pacjentów. Udowodniła potencjalne nowe zależności pomiędzy niektórymi zmiennymi, np.: że pozytywne wyniki testu komercyjnego UroVysion (opartego na technice fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ – FISH) były dodatkowo zależne od wyników LOH dla chromosomu 9, 13, 17, obecności w komórkach guza mutacji genu TP53, lub to, że występowanie mutacji genu FGFR3 było odwrotnie zależne od wykrycia LOH dla chromosomu 9 (1).

W wyniku kolejnych badań dr med. Edyta Borkowska ustaliła, że 71% wyselekcjonowanych lncRNAs wykazuje zmiany ekspresji u chorych z RPM korelujące z fenotypem nowotworu (9% ulega zmianie niezależnie od fenotypu RPM). Potwierdziła również dodatnią zależność pomiędzy lncRNA AB074278 a regulacją ekspresji EMP1, a także potencjalną rolę tego markera w progresji raka pęcherza moczowego (2). Kolejnym zagadnieniem naukowym, któremu oddała się Habilitantka są prace poświęcone mikroRNA. MikroRNA są zaangażowane w wiele ważnych procesów biologicznych, takich jak apoptoza, proliferacja, różnicowanie komórek czy onkogeneza.

Dr Borkowska przeprowadziła skuteczną ocenę użyteczności mikroRNA oznaczanych w moczu (osad moczu lub supernatant) metodą metaanalizy, obejmującej 64 opracowania naukowe. Wykazała istotne różnice ($p < 0.01$) między badaniami gdzie analizowano pojedyncze mikroRNA (OR 9.96; CI 6.37-12.59), a tymi gdzie analizowano panel kilku markerów (OR 19.95; CI 13.35-29.81) (3). Dr med. Edyta Borkowska podejmując się przeprowadzenia badania eksperymentalnego (4), wykonała je z intencją analiz mikroRNA. Kwasy nukleinowe izolowano ze świeżej, mrożonej natychmiast po pobraniu, tkanki guza pęcherza moczowego. Poziomy ekspresji obu analizowanych miR umożliwiały różnicowanie chorych, u których wystąpiła wznowa RPM od tych, u których nie stwierdzono nawrotu.

W innej analizie, Habilitantka wskazała w tych badaniach poziomy ekspresji miR-182-5p i miR-205-5p, które korelują

Wydział Lekarski

Katedra i Klinika Urologii

ul. Jakubowskiego 2

PL 30-688 Kraków

tel. +48 (12) 400 25 00

fax +48 (12) 400 25 17

urologia@uj.edu.pl

www.cm-uj.krakow.pl



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

z ryzykiem wznowy choroby (5). Zaobserwowała Ona istotnie wyższą ekspresję miR-130b-3p u chorych na raka HG (wysokiego ryzyka progresji) w porównaniu z chorymi na raka LG (niskiego ryzyka progresji). Analizy z wykorzystaniem krzywych ROC potwierdziły, że do różnicowania chorych ze zmianami typu HG najlepszymi klasyfikatorami są miR-205-5p i miR-20. Zdaniem Habilitantki przeprowadzone badania realizują podejście cyt: „*od fenotypu nowotworu do genotypu*”. Dlatego, wdrożenie oceny poziomu ekspresji miR-205-5p i miR-130b-3p do rutynowej praktyki klinicznej, może być alternatywą dla badań przesiewowych lub monitorowania efektów leczenia. Takie analizy mogą przydatne w poszukiwaniu nieinwazyjnych markerów oznaczanych w moczu lub osoczu chorych na RPM.

Wydział Lekarski

Katedra i Klinika Urologii

Działalność naukowa dr. Borkowskiej oprócz zagadnień przedstawionych wyżej dotyczy również wykonywania badań molekularnych uwzględniających analizę ekspresji genów na poziomie mRNA, z intencją uzyskiwania wyników ilościowych. Habilitantka jest posiadaczem unikatowej bazy tkanek obejmującej wycinek guza, krew, komórki z osadu moczu i kwasów nukleinowych od ponad 500 chorych na RPM. Pod Jej nadzorem wykonano ocenę zmian molekularnych (mutacje/polimorfizmy genów TP53, FGFR3, RB1, CDKN2A, PTEN, analizę utraty heterozygotyczności dla markerów obejmujących chromosomy 9,13,17, analizę aberracji chromosomowych), ale także przeprowadzono analizę profilu metylacji wybranych genów. Dane z badań laboratoryjnych w połączeniu z informacjami z wywiadu lekarskiego i obserwacji przebiegu choroby służą do opracowania kalkulatorów ryzyka wystąpienia RPM.

Sumaryczny Impact Factor (IF) Habilitantki, przedstawiony przez Nią na podstawie obliczeń sporządzonych przez Oddział Bibliografii i Bibliometrii Centrum Informacyjno - Bibliotecznego Uniwersytetu Łódzkiego, wynosi 33,207 (z czego 26,003

ul. Jakubowskiego 2

PL 30-688 Kraków

tel. +48 (12) 400 25 00

fax +48 (12) 400 25 17

urologia@uj.edu.pl

www.cm-uj.krakow.pl



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

przypada na publikacje oryginalne, w których jest Ona pierwszym autorem). Suma punktów MNiSW za publikacje naukowe w czasopiśmie (bez suplementów i wydań specjalnych) wynosi 511 (z czego 410 punktów przypada na prace, w których jest Ona pierwszym autorem). Lista cytowań prac dr med. Edyty Borkowskiej wynosi: 76 według źródła ISI Web of Science Core Collection – Index Hirsha 6 oraz 140 według źródła Scopus – Index Hirsha 7.

Wydział Lekarski

Osiągnięcia dydaktyczne

Katedra i Klinika Urologii

Dr med. Edyta Borkowska jest prowadzącą zajęcia dydaktyczne o typie seminariów, ćwiczeń i wykładów dla studentów następujących kierunków: Wydział Lekarski, Wydział Lekarski anglojęzyczny, Wydział Lekarsko-Dentystyczny, Wydział Farmaceutyczny Oddział Medycyny Laboratoryjnej, Wydział Zdrowia Publicznego. Od 2014 roku Habilitantka jest opiekunem studenckiego Koła Naukowego przy Zakładzie Genetyki Klinicznej. Ponadto, była organizatorem i prowadzącym warsztaty naukowo - szkoleniowe pt: *"Touch your genes"* dla studentów łódzkiej uczelni wyższych (w roku 2016) oraz *"Are you susceptible to cancer?"* dla studentów z wymiany międzynarodowej w ramach praktyk IFMSA-Poland (w roku 2016). Dr med. Edyta Borkowska była promotorem pomocniczym w jednym przewodzie doktorskim, promotorem jednej pracy licencjackiej, opiekunem dwóch prac doktorskich oraz opiekunem sześciu prac magisterskich. Jest kierownikiem regularnie odbywających się kursów doskonalących w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej oraz wykładowcą i prowadzącym ćwiczenia dla lekarzy specjalizujących się w genetyce klinicznej.

ul. Jakubowskiego 2

PL 30-688 Kraków

tel. +48 (12) 400 25 00

fax +48 (12) 400 25 17

urologia@uj.edu.pl

www.cm-uj.krakow.pl



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Osiągnięcia organizacyjne

Dr med. Edyta Borkowska jest od 2016 roku jestem Członkiem Zespołu Wizytatorów Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych w zakresie medycznych laboratoriów genetycznych. Dodatkowo, była kierownikiem czterech międzynarodowych projektów badawczych. Jest aktywnym członkiem Komitetu Redakcyjnego *Central European Journal of Urology* oraz recenzentem wielu czasopism naukowych o krajowym i międzynarodowym zasięgu (*BJU International*, *International Journal of Urology*, *Immunological Investigations*, *Central European Journal of Urology*, *Physica Medica: European Journal of Medical Physics*, *Annals of Biomedical Engineering*, *Cancer Biomarkers*, *Cancer Medicine*, *Journal of Applied Mathematics and Physics*, *Research and Reports in Urology*, *Oncotarget*, *Urologic Oncology*, *Scientific Reports*, *Oncogene*, *International Journal of Environmental and Public Health*, *Annals of Agriculture and Environmental Medicine*, *Bladder Cancer*). Habilitantka jest członkiem rzeczywistym Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka, *European Association of Urology* oraz *European Society of Human Genetics*. Habilitantka jest od 2015 roku członkiem rady: *European Board of Medical Genetics* (EBMG), od 2019 roku komitetu organizacyjnego (od 2019) *European Diploma in Medical Genetics and Genomics* (EDMGG) i egzaminatorem zewnętrznym egzaminu dla lekarzy specjalistów z genetyki klinicznej (the *European Diploma in Medical Genetics and Genomics* - EDMGG), recenzentem Narodowego Centrum Badań i Rozwoju (NCBiR), *Dutch Cancer Society* (DCS) *KWF Kankerbestrijding* oraz *Michigan Comprehensive Diabetes Center*

Na szczególne podkreślenie zasługuje czynny udział Habilitantki w kongresach, sympozjach, panelach dyskusyjnych i zebraniach zmierzających do poprawy jakości opieki zdrowotnej chorych na raka organizowanych przez Zarząd Główny i prezesa Polskiego Towarzystwa Urologicznego (PTU).

Wydział Lekarski

Katedra i Klinika Urologii

ul. Jakubowskiego 2

PL 30-688 Kraków

tel. +48 (12) 400 25 00

fax +48 (12) 400 25 17

urologia@uj.edu.pl

www.cm-uj.krakow.pl



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Uważam, że zbiorczy dorobek naukowy, osiągnięcia organizacyjne i dydaktyczne w pełni upoważniają dr. med. Edytę Borkowską do ubiegania się o tytuł naukowy doktora habilitowanego. Dorobek ten spełnia warunki określone w art. 2219 ust.1 pkt 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2020 r. poz. 85 ze zm.).

Dr med. Edyta Borkowska jest naukowcem cieszącym się uznaniem w środowisku urologicznym nie tylko w Polsce. Jej nadzwyczaj wysoka pozycja w PTU świadczy m.in. o uznaniu, którym Kandydatka jest darzona w międzynarodowym środowisku naukowym zajmującym się urologią onkologiczną. Dokonania zawodowe dr. Borkowskiej są również wysokiej miary. Pragnę podkreślić, że najwyższy podziw budzi umiejętność współdziałania Kandydatki z różnymi grupami badaczy, w tym także z badaczami z zagranicy.

Powyższe uzasadnienie pozwala przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek, o dopuszczenie dr. med. Edyty Borkowskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego. W podsumowaniu niniejszej opinii wyrażam głębokie przekonanie, że dr med. Edyta Borkowska spełnia wszelkie warunki pozwalające na nadanie Jej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne. Dlatego, jako recenzent powołany przez Radę Doskonałości Naukowej, całkowicie popieram dążenie Wysokiej Rady Naukowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, do wystąpienia o nadanie dr. med. Edycie Borkowskiej stopnia doktora habilitowanego.

Grzegorz Ciołtek

Wydział Lekarski

Katedra i Klinika Urologii

ul. Jakubowskiego 2

PL 30-688 Kraków

tel. +48 (12) 400 25 00

fax +48 (12) 400 25 17

urologia@uj.edu.pl

www.cm-uj.krakow.pl