

Ocena dorobku naukowego dr n. med. Edyty Borkowskiej w związku z powołaniem przez Radę Naukową Uniwersytetu Medycznego w Łodzi na recenzenta w postępowaniu habilitacyjnym

1. Materiały otrzymane do oceny

Do oceny w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego doktor Edyty Borkowskiej wpłynęły następujące materiały: wniosek przewodni, autoreferat, wykaz osiągnięć, pozostały dorobek, doniesienia zjazdowe, certyfikaty zjazdowe i nagrody, kopie prac wskazanych jako osiągnięcie pt. Markery genetyczne raka pęcherza moczowego oraz ich wykorzystanie w diagnostyce i monitorowaniu choroby wraz z oświadczeniami, kopia dyplomu, informacje naukometryczne oraz dane wnioskodawcy. Nadesłany materiał w pełni umożliwił przygotowanie oceny w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

2. Sylwetka Ocenianej

Dr n. med. Edyta Borkowska urodziła się 14 września 1974 r. W 1998 r. uzyskała tytuł magistra analityki medycznej na Wydziale Farmaceutycznym Oddziale Analityki Medycznej ówczesnej Akademii Medycznej w Łodzi na podstawie pracy „Badania molekularne regionów AZFa, AZFb, AZFc (Azoospermia Factor) chromosomu Y w populacji zdrowych mężczyzn”, wykonanej pod kierunkiem prof. Bogdana Kałużewskiego, następnie podjęła stacjonarne studia doktoranckie w tej samej Uczelni w Zakładzie Genetyki Medycznej i również pod kierunkiem prof. Bogdana Kałużewskiego obroniła w 2004 r. rozprawę doktorską pt. „Detekcja mutacji genu *TP53* przy użyciu metody MSSCP (*Multitemperature Single Strand Conformation Polymorphism*) w przypadkach nowotworów pęcherza moczowego”, uzyskując stopień doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. W 2008 r. uzyskała specjalizację w zakresie laboratoryjnej genetyki medycznej. Po ukończeniu studiów doktoranckich została zatrudniona na etacie asystenta, a od 2011 r. adiunkta w Zakładzie Genetyki Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, z którym pozostaje cały czas związana. Rozwój naukowy Habilitantki uznaję za prawidłowy.

3. Ocena osiągnięcia habilitacyjnego

Habilitantka zgłosiła cykl publikacji pt.: „Markery genetyczne raka pęcherza moczowego oraz ich wykorzystanie w diagnostyce i monitorowaniu choroby”. W skład osiągnięcia wchodzi pięć publikacji, w czterech Kandydatka jest pierwszym lub równorzędnie pierwszym autorem.

- 1) **Borkowska EM**, Kruk A, Jędrzejczyk A, Roźniecki M, Jabłonowski Z, Traczyk M, Constantinou M, Banaszkiewicz M, Pietrusiński M, Sosnowski M, Hamdy FC, Peter S, Catto JWF, Kałużewski B: *Molecular subtyping of bladder cancer using Kohonen selforganizing maps. Cancer Med.* 2014, 3(5): 1225–1234. IF =2,5 punktacja MNIŚW 0 pkt z roku opublikowania

- 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 20(20): 5311-5321. IF 8,722 punktacja MNiSW 45 pkt. z roku opublikowania. *autorzy dzieła prawa pierwszego autora
- 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. IF=0 punktacja MNiSW 14 pkt. z roku opublikowania.
- 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. Arch Med Sci.* 2019 DOI: doi.org/10.5114/aoms.2019.89700 Online publish date: 2019/11/11. IF=2,38 MNiSW=70 z roku opublikowania
- 5) **Borkowska EM**, Konecki T, Pietrusiński M, Borowiec M, Jabłonowski Z. *MicroRNAs which can prognosticate aggressiveness of bladder cancer. Cancers (Basel).* 2019;11(10): 1551. IF=6,162 MNiSW =140 z roku opublikowania

Przy każdej publikacji Habilitantka informuje o swoim wkładzie w powstanie publikacji i wymienia m.in. współudział w wyborze metodyki badań, przeprowadzenie analizy ekspresji metodą rt-PCR, przeprowadzenie eksperymentów, analiza i podsumowanie uzyskanych wyników, współtworzenie manuskryptu pracy i lub przygotowanie manuskryptu. Swój udział Habilitantka szacuje na 37-75%. Prace pochodzą z lat 2014-2019 i są pracami wieloautorskimi, głównie 5-6 autorów. Łączna wartość prac składających się na osiągnięcie naukowe wynosi: IF 19,764; pkt. MNiSW 269. Jest to wynik cechujący bardzo dobre osiągnięcia.

Temat osiągnięcia habilitacyjnego uznaje za ciekawy, Habilitantka podjęła się opracowania diagnostyki molekularnej raka pęcherza moczowego (RPM), jednego z najczęściej występujących nowotworów, z wysokimi wskaźnikami zachorowalności i umieralności, szczególnie wśród mężczyzn. Rak pęcherza moczowego rozwijać się może dwoma alternatywnymi szlakami. Pojawienie się wznowy, progresja do wyższych stadiów zaawansowania klinicznego i powstanie przerzutów są największym problemem w przypadku nowotworów. Dla wspomoczenia rutynowych badań histopatologicznych Habilitantka podjęła próbę przygotowania kalkulatora ryzyka wystąpienia wznowy i/lub progresji choroby u pacjentów z rozpoznaniem RPM w oparciu o markery molekularne i samoorganizujące mapy Kohonena (Self Organising Maps, SOM).

Następnie podjęła tematykę wykorzystania analiz niekodujących RNA w diagnostyce raka pęcherza moczowego, początkowo zajmując się długimi niekodującymi cząsteczkami RNA – lncRNA. Zaobserwowała, że 71% badanych lncRNA wykazuje zmiany ekspresji u chorych korelujące z fenotypem nowotworu, a 9% ulega zmianie niezależnie od fenotypu raka pęcherza moczowego, wskazała również potencjalny marker progresji choroby. Kolejne prace dotyczyły analiz mikroRNA dla potrzeb diagnostyki i monitorowania RPM, począwszy od metaanalizy mikroRNA w moczu, gdzie Habilitantka wykazała występowanie istotnych różnic związanych z wykorzystaniem pojedynczych mikroRNA lub kilku mikroRNA. W badaniach eksperymentalnych dwóch głównych szlaków *FGFR3/RAS* i *TP53* biorących udział w patogenezie raka pęcherza moczowego, wykazała, że miR-19a-3p, dla którego punktem

docelowym jest m. in. gen supresorowy *PTEN* jako negatywny regulator szlaku PI3K/Akt różnicuje pacjentów w stadiach Ta/T1 i pacjentów w wyższych stadiach zaawansowania choroby (test t-Studenta $p=0,0342$). Poziomy ekspresji miR-19a-3p i miR-99a-5, który łączy na poziomie mRNA onkogen *FGFR3*, umożliwiały różnicowanie pacjentów z wznową choroby od pacjentów bez nawrotu choroby (test t- Studenta $p=0,0315$). W kolejnych badaniach Habilitantka wskazała możliwość oceny poziomu ekspresji miR-205-5p i miR-130b-3p w rutynowej praktyce jako alternatywy dla badań przesiewowych lub monitorowania efektów leczenia dla określenia wznowy.

Habilitantka podkreśla możliwość wykorzystania analizy odpowiednich mikroRNA jako bezinwazyjnych markerów, które mogą być analizowane również przy wykorzystaniu próbek moczu. Jednocześnie wskazuje na konieczność przeprowadzenia większej liczby badań. W pełni zgadzam się z wnioskami Habilitantki i bardzo dobrze, że zamierza te badania kontynuować.

4. Ocena pozostałego dorobku naukowego

Pozostały dorobek naukowy Habilitantki oceniam bardzo dobrze, spełnia on wszystkie oczekiwania stawiane postępowaniom habilitacyjnym. Pani dr n. med. Edyta Borkowska zaangażowała się w badania genetyczne jeszcze w ramach studiów magisterskich, a w Zakładzie Genetyki Medycznej przygotowała pracę magisterską dotyczącą analizy mikrodelecji chromosomu Y w regionie AZF. W ramach studiów doktoranckich zaangażowała się w diagnostykę molekularną raka pęcherza moczowego, którą cały czas rozwija. Do badań wykorzystywała osady moczu i z zastosowaniem metody przesiewowej SSCP poszukiwała wariantów genu *TP53*. Wielotemperaturowa elektroforeza pionowa w niedenaturującym żelu poliakrylamidowym została wykorzystana również w badaniach zespołu „rybiej łuski”, zespołu Kallmana i zespół Retta, w ramach grantu promotorskiego KBN Nr 3P05B 10223.

Po uzyskaniu stopnia doktora Habilitantka kontynuowała badania związane z rakiem pęcherza moczowego. W ramach kolejnego grantu KBN uzyskanego w 2006 r. (KBN Nr 2 P05C 07630), rozpoczęła analizę ekspresji genów na poziomie mRNA, a także otrzymywać wyniki ilościowe. Przygotowała w ramach Zakładu Genetyki Klinicznej bank tkanek pacjentów obejmujący wycinek guza, krew, komórki z osadu moczu i kwasy nukleinowy od ponad 500 pacjentów z rakiem pęcherza moczowego. Analizy molekularne prowadzone pod jej nadzorem obejmowały określenie wariantów genów *TP53*, *FGFR3*, *RBI*, *CDKN2A*, *PTEN*, analizę utraty heterozygotyczności dla markerów obejmujących chromosomy 9, 13, 17, analizę aberracji chromosomowych, jak również analizę profilu metylacji wybranych genów. Wraz z informacjami z wywiadu lekarskiego i obserwacji przebiegu choroby pacjenta opracowała we współpracy z Uniwersytetem Łódzkim prototyp kalkulatora ryzyka wystąpienia wznowy choroby. Korzystała również z tabel EORTC (*European Organisation for Research and Treatment*) dla określenia przydatności tego narzędzia. Po powrocie ze stypendium w Wlk. Brytanii Habilitantka rozpoczęła badania niekodujących RNA w patogenezie raka pęcherza moczowego. Wdrożyła również technikę „droplet digital” PCR do diagnostyki, wykazując znaczące rozbieżności w otrzymanych wynikach w porównaniu z sekwencjonowaniem Sangera dla genu *FGFR3*, co może mieć istotny wpływ na efektywność chemioterapii.

Podsumowanie dorobku naukowego:

Łączny współczynnik IF według roku publikacji bez suplementów wynosi 33,207. Suma punktów MNiSW za publikacje naukowe w czasopiśmie (bez suplementów i wydań specjalnych) wynosi 511. Dorobek poza osiągnięciem habilitacyjnym obejmuje 18 prac oryginalnych, 1 pracę przeglądową, 5 rozdziałów w monografiach oraz 20 artykułów w suplementach. W pełni akceptuję opis pozostałych osiągnięć naukowych przedstawionych w autoreferacie i wspartych publikacjami.

Analiza bibliometryczna dorobku:

Sumaryczny *Impact Factor*: 86,128

Sumaryczna liczba punktów MNiSW: 943

Indeks Hirscha: 6 (WoS), 7 (Scopus)

Całkowita liczba cytowań: 76

Łączna liczba publikacji naukowych: 44

Rozdziały w podręcznikach: 5

Doniesienia konferencyjne: 69

Dorobek naukowy Kandydatki uznaję za wystarczający do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego. Silnym argumentem wskazującym za nadaniem stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne jest fakt, że Kandydatka w 19 publikacjach jest pierwszym autorem.

5. Kierowanie i uczestniczenie w krajowych i zagranicznych projektach badawczych

Dr Edyta Borkowska była kierownikiem dwóch projektów KBN dotyczących diagnostyki raka pęcherza moczowego, wykonawcą jednego projektu Ministerstwa Nauki i Edukacji dotyczącego zastosowania techniki mikromacierzy CGH do wykrywania zaburzeń umysłowych. Uzyskała ponadto roczne stypendium Mobilność Plus na pobyt w Uniwersytecie w Oksfordzie. Kandydatka uzyskała również finansowanie w ramach badań własnych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Pozyskiwanie środków zewnętrznych na badania dobrze świadczy o przygotowaniu Kandydatki do pełnienia funkcji samodzielnego pracownika naukowego.

Kandydatka jest również członkiem International Bladder Cancer Network, a od 2015 bierze udział w pracach European Board of Medical Genetics (EBMG) jako członek spełniający wymagania i zarejestrowany jako Clinical Laboratory Geneticist EBMG. Świadczy to niewątpliwie o rozpoznawalności dr Edyty Borkowskiej w świecie naukowym w zakresie diagnostyki nowotworów pęcherza moczowego.

6. Ocena dorobku dydaktycznego, organizacyjnego i popularyzatorskiego

Dr Edyta Borkowska już jako słuchacz Dziennego Studium Doktoranckiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi prowadziła zajęcia dla studentów Wydziałów Lekarskiego, Lekarskiego anglojęzycznego, Lekarsko-Dentystycznego, Farmaceutycznego Oddziału

Medycyny Laboratoryjnej, Zdrowia Publicznego. Jedna trzecia wszystkich zajęć prowadzona jest w języku angielskim. Aktywnie podnosi kompetencje kadry akademickiej, uczestnicząc w licznych kursach i szkoleniach, w tym także kształceniu na stażach zagranicznych. Od 2014 r. jest Opiekunem Koła Naukowego przy Zakładzie Genetyki Klinicznej. W 2019 r. zorganizowała zajęcia fakultatywne dla Słuchaczy Studium Doktoranckiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (30 godz., kierownik). Sprawuje opiekę nad studentami w ramach IFMSA. Była opiekunem pracy realizowanej w ramach Indywidualnego Toku Studiów na Wydziale Lekarskim. Przygotowała i przeprowadziła warsztaty dla studentów uczelni łódzkich, studentów z wymiany międzynarodowej, jak i wykładów dla licealistów.

Dr Edyta Borkowska była promotorem pomocniczym w jednym przewodzie doktorskim (lek. med. Piotr Kutwin) oraz promotorem pracy licencjackiej (Aleksandra Strzykalska). Była opiekunem dwóch prac doktorskich (mgr Magdalena Traczyk-Borszyńska i lek. med. Adam Jędrzejczyk) oraz sześciu prac magisterskich.

Habilitantka bierze udział w kształceniu podyplomowym jako kierownik specjalizacji z zakresu laboratoryjnej genetyki medycznej dla czterech osób. Prowadzi również szkolenia specjalizacyjne dla diagnostów laboratoryjnych i lekarzy specjalizujących się z genetyki klinicznej. Od 2016 r. jest Członkiem Zespołu Wizytatorów Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych w zakresie medycznych laboratoriów genetycznych. Działa aktywnie jako diagnosta laboratoryjny.

Dr Edyta Borkowska jest członkiem Komitetu Redakcyjnego czasopisma *Central European Journal of Urology*. Była recenzentem ponad 20 artykułów w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, w tym sześciokrotnie recenzowała prace do czasopisma *Central European Journal of Urology*. Jest członkiem kilku towarzystw: Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka, European Association of Urology, European Society of Human Genetics, Członek International Bladder Cancer Network, European Board of Medical Genetics (EBMG).

O rozpoznawalności Habilitantki w reprezentowanej przez Nią dziedzinie świadczy udział jako recenzenta w pracach Narodowego Centrum Badań i Rozwoju (NCBiR, Szybka Ścieżka), Dutch Cancer Society (DCS) KWF Kankerbestrijding, Michigan Comprehensive Diabetes Center, German Federal Ministry of Education and Research and the ERA-CVD 'Transnational Cardiovascular Research Projects driven by Early Career Scientists' 2019 recommended by the Polish National Centre for Research and Development.

7. Nagrody i wyróżnienia

Dr Edyta Borkowska uzyskała w 2018 r. Brązowy Krzyż Zasługi Prezydenta Rzeczypospolitej Polskiej na wniosek Prezes Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych. Otrzymała nagrody za cykl prac od Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (2018), Rektora Uniwersytetu Łódzkiego (2016). Wielokrotnie była nominowana lub nagradzana w ramach Kongresów organizowanych przez Polskie Towarzystwo Urologiczne.

8. Wniosek końcowy

Biorąc pod uwagę osiągnięcia naukowe oraz aktywność naukową, a także dobrą oceną innych elementów działalności Habilitantki, uważam że osiągnięcia dr n. med. Edyty

Borkowskiej odpowiadają wymaganiom określonym w art. 219 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.). Osiągnięcia naukowe Kandydatki mają istotne implikacje praktyczne, dorobek naukowy Habilitantki jest ukierunkowany, co świadczy o konsekwentnie realizowanej ścieżce badawczej. Przedkładam Komisji Habilitacyjnej i Radzie Naukowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi pozytywną opinię i wnioskuję o nadanie dr n. med. Edycie Borkowskiej stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.



Prof. dr hab. n. med. Ryszard Słomski

Poznań, 1.06.2020 r.