



UNIWERSYTET MEDYCZNY

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Katedra i Zakład Genetyki

prof. dr hab. Maria M. Sąsiadek

Wrocław, 06. 11. 2019

Ocena

osiągnięć naukowych, aktywności naukowej oraz dorobku dydaktycznego, popularyzatorskiego i współpracy międzynarodowej pana Mateusza Bujko, doktora nauk medycznych w dziedzinie biologia medyczna, wykonana na podstawie decyzji Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów i przeprowadzona zgodnie z Art. 16.2 Ustawy z dnia 14 marca 2003, ze zmianami z dnia 18. 03. 2011 oraz z Rozporządzeniem Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011 r. w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego, w postępowaniu prowadzonym przez Radę Naukową Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Pan dr Mateusz Bujko stopień magistra inżyniera biotechnologii uzyskał w 2003 r. na Międzynarodowym Studium Biotechnologii Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie na podstawie pracy pt. „Opracowanie warunków dla wydajnej modyfikacji DNA kwaśnym siarczynem sodowym i amplifikacji DNA promotorów genów *MTS1* i *AR* uczestniczących w karcinogenezie”. Stopień doktora nauk medycznych w dziedzinie biologia medyczna otrzymał w 2010r, decyzją Rady Naukowej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, na podstawie dysertacji pt. „Ocena wartości klinicznej zmian w genach naprawy DNA: *MGMT*, *MLH1*, *MSH2*, *ATM* i *NBS1* dla skuteczności chemioterapii z zastosowaniem temozolomidu u chorych na glejaki o wysokim stopniu złośliwości”. Promotorem w tym postępowaniu był pan prof. dr hab. J. Siedlecki.

Po zakończeniu studiów dr Bujko podjął pracę w Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie: w latach 2009-2011r w Samodzielnej Pracowni Diagnostyki Molekularnej, jako młodszy specjalista, a od 2011 w Zakładzie Onkologii Molekularnej i Translacyjnej (dawniej Zakładzie Biologii Molekularnej), na stanowisku adiunkta.

W 2008r odbył 2-miesięczny staż zagraniczny w Instytucie Hematologii, INSERM U662, w szpitalu Sant Louis w Paryżu (Francja), biorąc udział w realizacji projektu badawczego.

Ocena „osiągnięcia naukowego”

Przedstawione mi do oceny osiągnięcie naukowe zatytułowane „Zaburzenia metylacji DNA w wybranych nowotworach człowieka i ich znaczenie w patogenezie choroby nowotworowej” stanowi cykl 9 publikacji oryginalnych, opublikowanych w latach 2011-2018. W czterech spośród tych publikacji Habilitant jest pierwszym autorem, w jednej ostatnim, a w pozostałych drugim. W opinii Kandydata jego udział w powstanie prac był w jednej publikacji na poziomie 60%, w trzech publikacjach na poziomie 50%, a w pozostałych 30-35%. Sumaryczny IF tych prac wynosi 20.618.

Celem badań naukowych Kandydata było poznanie „skali i znaczenia zaburzeń wzoru metylacji DNA w nowotworach człowieka”, a zagadnienia te były „osią zainteresowań badawczych Habilitanta od początku pracy naukowej”. „Dzieło habilitacyjne” stanowi cykl publikacji powiązanych tematycznie, które dr Bujko wybrał ze swojego dorobku, jako przedstawiające jego badania nad zaburzeniami metylacji w nowotworach.

Współautorzy artykułów złożyli oświadczenia, w których potwierdzili istotny wkład dr Bujko w realizację badań i przygotowanie manuskryptów.

W skład cyklu weszły następujące publikacje:

1. Kober J., Boresowicz J., Rusetska N., Maksymowicz M., Goryca K., Kunicki J., Bonicki W., Siedlecki J., **Bujko M.** „DNA methylation profiling in nonfunctioning pituitary adenomas”, *Mol aCell Endocrinology*, 2018, 194-204, IF 3.563; (udział procentowy Kandydata około 30%)

2. **Bujko M.**, Kober J., Statkiewicz M., Mikuła M., Grecka E., Rusetska N., Ligaj M., Ostrowski J., Siedlecki J. „Downregulation of *PTPRH* (Sap-1) in colorectal tumors” *Int J Oncol* . 2017, 841-850; IF 3.3397; (udział procentowy Kandydata około 35%),

3. **Bujko M.**, Kober J., Rusetska N., Wakua M., Goryca, Grecka E., Matyja E., Neska J., Mandat T., Bonicki W., Siedlecki J. „Aberrant DNA methylation of alternative promoter of *DLC1* isoform 1 in meningiomas” *J Neuro-oncology*, 2016, 473-484, IF 2.980: (udział procentowy Kandydata około 50%),

4. **Bujko M.**, Kober J., Statkiewicz M., Mikuła M., Ligaj M., Zwierzchowski L., Ostrowski J., Siedlecki J. „Epigenetic-mediated downregulation of μ -protocadherin in colorectal tumors” *Gastroenterology Research and Practice*, 2015, IF 1.74: (udział procentowy Kandydata około 50%),

5. Musialik E., **Bujko M.**, Kober P., Wypych A., Gawle-Krawczyk K., Matysiak M., Siedlecki J. Blood Res. Promoter DNA methylation and expression levels of selected hematopoietic genes in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood Research, 2015, IF 0.56 (udział procentowy Kandydata 35%),

6. Musialik E., **Bujko M.**, Kober P., Grygorowicz MA, Libura M., Przestrzelska M., Juszczynski P., Borg K., Jakóbczyk M., Siedlecki J. Promoter DNA methylation and expression levels of *HOXA4*, *HOXA5* and *MEL11* in acute myeloid leukemia. Molecular Medicine Reports 2015, , 3948-54, IF 1.559 (udział procentowy Kandydata 35%),

7. Musialik E., **Bujko M.**, Kober P., Grygorowicz MA, Libura M., Przestrzelska M., Juszczynski P., Borg K., Florek J., Jakóbczyk M., Baranowski P., Siedlecki J. 2014, Comparison of promoter DNA methylation and expression levels of genes encoding CCAAT/enhancer binding proteins in AML patients. Leukemia Res. 2014, 850-6, IF 2.351 (udział procentowy Kandydata 35%),

8. . **Bujko M.**, Musialik E., Olbromski R., Przestrzelska M., Libura M., Pastwińska A., Juszczynski P., Zwierzchowski L., Baranowski P., Siedlecki J. Int J Hematol. Repetitive genomic elements and overall DNA methylation changes in acute myeloid and childhood B-cell lymphoblastic leukemia patients, Int J Hematooncol, 79-87, IF 1.918 (udział procentowy Kandydata 60%),

9. Kober P., **Bujko M.**, Olędzki J., Tysarowski A., Siedlecki J. 2011, Methyl-CpG binding column-based identification of nine genes hypermethylated in colorectal cancer. Moelc Carcinogenesis 846-56, IF 3.164 (udział procentowy Kandydata 50),

W Autoreferacie Habilitant omówił podstawy teoretyczne i merytoryczne uzasadnienie koncepcji przeprowadzonych badań. Dr Bujko prowadził badania, mające na celu wyjaśnienie znaczenia zaburzeń metylacji w etiologii nowotworów w trzech obszarach zagadnień: 1) zaburzenia metylacji w skali całego genomu, 2) identyfikacja regionów genomu, o nieprawidłowym wzorze metylacji 3) zaburzenia metylacji w wybranych regionach regulatorowych genów.

Zagadnienia pierwszego obszaru są tematem 3 spośród 9 publikacji stanowiących „dzieło”. Dwie z tych prac przedstawiają wyniki badań pacjentów z białaczką dorosłych i ostrą białaczką limfoblastyczną u dzieci, a trzecia wyniki badań guzów przysadki. W badaniach nad nowotworami układu krwiotwórczego analizowany były: ogólna zawartość 5mC oraz poziom metylacji DNA w sekwencjach powtarzających się LINE-1 oraz Alu. Autorzy wykazali, że w nowotworach hematologicznych, przeciwnie niż w guzach litych, poziom metylacji w komórkach nowotworowych jest wyższy niż w kontroli. Wykazali również, że poziom metylacji ma znaczenie rokownicze i pozwala na podzielenie chorych do 3 grup o odmiennym rokowaniu. Autorzy wykaza-

li również, że poziom metylacji nie pozostaje w korelacji z mutacjami genów związanych z procesami metylacji DNA (*TET2*, *IDH1* i *IDH2*). Badania te były realizowane w ramach grantu z partnerem zagranicznym (Francja, Instytut Hematologii w Paryżu), w którym dr Bujko był wykonawcą.

W cyklu badań nad identyfikacją regionów genomu, które podlegają odmiennej metylacji w nowotworach wykorzystano wielkoskalowe metody analizy genomu, które pozwalają na jednoczasową analizę różnych fragmentów DNA. Badania zostały przeprowadzone na komórkach raka jelita grubego i doprowadziły do stwierdzenia, że wzór metylacji promotora GPR101 pozostaje w związku przyczynowo-skutkowym z długością okresu remisji choroby (czas do wystąpienia wznowy). Badania, natomiast przeprowadzone na DNA wyizolowanym z komórek nieczynnych funkcjonalnie gruczolaków przysadki przeprowadzono techniką mikromacierzy i zidentyfikowano ponad 13 000 pozycji CpG o nieprawidłowej metylacji. Analiza wzbogacenia przeprowadzona w oparciu o atlas KEGG wykazała, że geny te są zaangażowane w szlaki sygnałowe o kluczowym znaczeniu w etiologii nowotworów. Badania te były finansowane z grantu MNiSW, w którym autor był głównym wykonawcą.

Badania z 2 obszaru problematyki, którą zajmował się Habilitant, czyli identyfikacja regionów genomu, o nieprawidłowym wzorze metylacji, były prowadzone na komórkach raka jelita grubego oraz na liniach komórkowych, wyprowadzanych z komórek raka jelita grubego, w ramach projektu MNiSW, kierowanego przez Habilitanta („Ocena znaczenia zmian ekspresji i metylacji DNA regionów regulatorowych genów kodujących kadheryny E, N, P oraz kadherynę 17 w progresji nowotworów jelita grubego”) oraz w badaniach nad procesem hematopoezy w białaczkach.

W badaniach nad komórkami raka jelita grubego Habilitant ze współautorami stwierdzili wysoki poziom metylacji badanych genów w komórkach raka w porównaniu do komórek prawidłowych oraz obniżony poziom produktu białkowego tych genów w tkance nowotworowej w porównaniu z prawidłową. W badaniach na liniach komórkowych stwierdzili, że niski poziom ekspresji i wysoki poziom metylacji badanych genów wiązały się ze zmianami metylacji lizyny 27 histonu H3 oraz trimetylacji lizyny 4 histonu H3, które są odpowiednio markerami nieaktywnej i aktywnej chromatyny. Wyniki te są zgodne z oczekiwanymi, gdyż wiadomo jest, że podwyższona metylacja promotorów prowadzi do obniżenia ekspresji genów, a zmianom metylacji DNA towarzyszą zamiany aktywności chromatyny.

W badaniach na procesach hematopoezy w białaczkach Habilitant i wsp. porównywali poziom metylacji promotorów wybranych genów rodzin CEBP oraz HOX pomiędzy komórkami jednojądrzastymi pochodzącymi od pacjentów z ostrą białaczką szpikową oraz komórkami szpi-

ku, macierzystymi i prekursorami oraz dojrzałymi komórkami mieloidalnymi pochodzącymi od zdrowych dawców.

Analiza kliniczna pozwoliła Autorom na stwierdzenie, że chorzy z grup dobrego ryzyka mają odmienny profil metylacji badanych genów, niż z grup średniego i wysokiego ryzyka.

Autorzy nie uzyskali istotnych klinicznie wyników w badaniach nad dziecięcą ostrą białaczką limfatyczną.

Kolejnym, dużym cyklem badań Habilitanta były badania nad zaburzeniami metylacji DNA w patogenezie i progresji oponiaków, realizowane w ramach grantu NCN, kierowanego przez dr Bujko.

W opinii Kandydata najistotniejszym wynikiem tych badań było stwierdzenie, że promotor wariantu 1 genu *DLC1* jest jedynym wariantem, którego ekspresja jest znamienne obniżona w oponiakach.

Po analizie publikacji, stanowiących „dzieło habilitacyjne” stwierdzam, że przedstawiony do oceny przez pana dr M. Bujko, cykl prac dotyczy bardzo aktualnego i istotnego zagadnienia. Zjawiska epigenetyczne nie tylko stanowią istotny mechanizm karcinogenezy, ale też, jako zjawiska „odwracalne” mają potencjalnie duże znaczenie jako cele terapeutyczne. Do ocenianego cyklu prac mam, jednak zastrzeżenia:

1. Kandydat, jako „Dzieło” przedstawił 9 artykułów, opublikowanych w latach 2011- 2019. Z analizy publikacji wynika, że „Dzieło” nie powstało w wyniku zaplanowanej pracy badawczej, która miała sformułowaną hipotezę i plan badań, zmierzających do weryfikacji tej hipotezy, ale jest to wynik kilkuletniej pracy badawczej Kandydata w zespole zajmującym się problemem metylacji w nowotworach.

2. Konsekwencją braku jednoznacznego celu badawczego i konsekwentnego prowadzenia badań jest fakt, że dr Bujko badał zjawisko metylacji w różnych nowotworach, a schemat badania pozostawał w większości prac taki sam, czyli badał promotory wybranych genów i z wyników badań wyprowadzał dość proste i oczekiwane (na podstawie znajomości mechanizmów karcinogenezy), wnioski. W efekcie na cykl habilitacyjny składa się 9 artykułów, ale wyniki żadnego z nich nie były na tyle ciekawe, interesujące i ważne, aby być podstawą do poszerzenia badań w celu pogłębienia wiedzy o opisywanych procesach.

3. Ani Kandydat, żaden ze współautorów nie napisali w oświadczeniach, że byli autorami koncepcji badawczej. Być może Kandydat pisząc, że jego udział polegał na „zaplanowaniu badań” rozumiał autorstwo koncepcji pracy badawczej.

4. W czterech spośród publikacji z „Dzieła” Kandydat nie jest pierwszym, ani ostatnim autorem.

Uważam, jednak, że cykl mimo moich zastrzeżeń, spełnia wymogi określone w Ustawie w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Na pozytywne podkreślenie zasługuje fakt, że Habilitant wszystkie projekty badawcze finansował z grantów uzyskanych drogą konkursu.

Ocena osiągnięć naukowo-badawczych:

Dorobek naukowy dr Bujko, wraz z artykułami, które weszły w skład „dzieła” stanowi 26 prac naukowych, w tym 25 oryginalnych i 1 opis przypadku oraz 5 prac opublikowanych w czasopiśmie bez przyznanego współczynnika wpływu.

Jedną pracę dr Bujko opublikował przed doktoratem.

Sumaryczny Impact Factor czasopism w których Habilitant opublikował wyniki swojej pracy badawczej (z włączeniem publikacji z cyklu) wyniósł 27.932, uzyskany przez Niego IH (wg Web of Science) wyniósł 9, a liczba cytowań (wg Web of Science) wyniosła 181 (bez autocytowań). W dziewięciu publikacjach Habilitant był pierwszym autorem, a w jednej ostatnim.

Analiza opisu wkładu własnego Habilitanta w powstanie tych publikacji wskazuje na udział w ich powstaniu wahający się od 1 do 80%.

Jak wynika z analizy dorobku publikacyjnego Habilitanta, Jego zainteresowania naukowe koncentrowały się konsekwentnie wokół zagadnień związanych ze zmianami genetycznymi w procesie karcinogenezy: większość publikacji z Jego udziałem poświęcona była badaniom nad zaburzeniami ekspresji wybranych genów w nowotworach układu krwiotwórczego, oponiakach oraz rakach jelita grubego. Badania z udziałem Habilitanta dotyczyły również niestabilności mikrosatelitarnej oraz poszukiwania mutacji wybranych genów w różnych nowotworach.

Dr Bujko wykazał, że umie pracować zarówno, jako samodzielny badacz, kierujący zespołem, jak i członek zespołu badaczy, po innym kierownictwem. Świadczy to dobrze zarówno o Jego umiejętnościach dostosowania się do grupy, jak i cechach osobowości takich jak otwartość.

Analiza dorobku Habilitanta wskazuje, że podobnie, jak wynika to z oceny publikacji wchodzących w skład „dzieła”, Jego badania nie układają się w długofalową, logiczną całość, a raczej są badaniami realizowanymi wyrywkowo.

Prowadzone przez Habilitanta badania były finansowane z projektów naukowych, uzyskiwanych w drodze konkursu.

Wyniki badań dr Bujko przedstawił na 30 kongresach, w tym 8 międzynarodowych.

Podsumowując, stwierdzam, że publikacje w których współautorem jest dr A. Bujko spełniają wymogi określone w Ustawie w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Ocena dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej

Do swojej działalności dydaktycznej dr Bujko zaliczył prowadzenie warsztatów dla młodzieży licealnej z Krajowego Funduszu na Rzecz Dzieci, które odbyły się w Centrum Onkologii, Instytucie im M. Skłodowskiej-Curie w 2010, wykład w ramach warsztatów Patologia Molekularne w Onkologii w 2018r., wykłady w ramach konferencji szkoleniowej w latach 2009 i 2012 oraz konsultacje naukowe tłumaczenia dwóch filmów popularno-naukowych, emitowanych przez kanał Canal+.

I) Recenzowanie projektów międzynarodowych i krajowych:

Brak

Kierowanie międzynarodowymi lub krajowymi projektami badawczymi lub udział w takich projektach:

Dr Bujko kierował trzema grantami: w programie NCN: OPUS, jednym SONATA oraz jednym MNiSW Iuventus Plus. Ponadto był głównym wykonawcą w dwóch grantach finansowanych przez NCN i jednym przez MNiSW.

3) Otrzymane nagrody i wyróżnienia;

2011 – Nagroda Dyrektora Centrum Onkologii –Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie.

2015- nagroda za najlepszy plakat, EMBO Young Scientists' Forum, Warszawa.

4) Udział w konsorcjach i sieciach badawczych

Udział w polsko-francuskim projekcie badawczym we współpracy narodowego Instytutu ds. Raka (INCA) oraz Narodowym Centrum Badań Naukowych, finansowany przez MNiSW w latach 2008-2012

5) kierowanie projektami realizowanymi we współpracy z naukowcami z innych ośrodków polskich i zagranicznych, a w przypadku badań stosowanych we współpracy z przedsiębiorcami;

Brak

6) Członkostwo w towarzystwach naukowych:

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

7) Opieka naukowa nad studentami

Jak opisano powyżej

8) Staże w ośrodkach zagranicznych;

2-miesięczny staż w Institut Universitaire d'Hematologie, INSERM U662, Hopital Saint Louis, Paryż, Francja.

9) Wykonane ekspertyzy lub inne opracowania na zamówienie:

Brak

10) Udział w zespołach eksperckich i konkursowych (Nazwa zespołu, okres udziału habilitanta, cel lub tytuł działania zespołu, charakter udziału habilitanta (np. przewodniczący, sekretarz, członek, itp.)

Brak

11) Recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych oraz recenzowanie projektów międzynarodowych i krajowych

Dr Bujko recenzował 13 artykułów w czasopismach o zasięgu międzynarodowym.

12) Opieka naukowa nad doktorantami w charakterze opiekuna naukowego lub promotora pomocniczego:

Dr Bujko pełnił funkcję opiekuna naukowego w dwóch pracach inżynierskich, jednej magisterskiej, był promotorem jednej pracy magisterskiej oraz jest promotorem pomocniczym w dwóch postępowaniach doktorskich.

13) Opieka naukowa nad studentami i lekarzami w toku specjalizacji

Nie dotyczy.

Podsumowując ten obszar działalności dr Mateusza Bujko stwierdzam, że dorobek dydaktyczny jest więcej niż skromny, a dorobek organizacyjny jest bardzo skromny.

Wniosek końcowy

Na podstawie oceny przesłanej mi dokumentacji szczególnego osiągnięcia naukowego (w znaczeniu artykułu 16.2 ustawy), osiągnięć naukowo-badawczych, dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej, stanowiących podstawę postępowania o nadanie dr Mateuszowi Bujko stopnia naukowego doktora habilitowanego, stwierdzam, że Habilitant spełnia kryteria wymagane dla awansu naukowego na stopień doktora habilitowanego w zakresie wykonania dzieła oraz dorobku naukowego, natomiast Jego dorobek dydaktyczny i organizacyjny jest bardzo skromny.

W związku z powyższym z dużą ostrożnością wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie o nadanie panu dr n. biol. Mateuszowi Bujko stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplina biologia medyczna.