

Prof. dr hab. Anna Filipek  
Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN  
Pasteura 3, 02-093 Warszawa  
Tel: (48-22) 5892 332, Fax: (48-22) 822 53 42  
e-mail: [a.filipek@nencki.edu.pl](mailto:a.filipek@nencki.edu.pl)

Warszawa, 24 luty 2023

**Ocena osiągnięcia naukowego zatytułowanego**  
**“Rola czynnika transkrypcyjnego HSF1 w komórkach nowotworowych”**  
**oraz całokształtu dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr Natalii Vydry**  
**w związku z wnioskiem o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie**  
**nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne**

*1. Sylwetka naukowa oraz osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne*

Pani dr Natalia Vydra jest absolwentką Grodzieńskiego Uniwersytetu Państwowego im. J. Kupały (Grodno, Białoruś). Tytuł magistra (z wyróżnieniem) uzyskała w 2000 r. Bezpośrednio po tym rozpoczęła pracę na stanowisku laboranta w Instytucie Biochemii Narodowej Akademii Białorusi w Grodnie, a następnie, w tym samym roku, studia doktoranckie w tym Instytucie. W latach 2000-2003 przebywała na stażu naukowym w Zakładzie Biologii Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach, na który uzyskała stypendium z National Cancer Institute (NCI-NIH, Bethesda, USA) oraz stypendium Kasy im. J. Mianowskiego (Fundacja na rzecz Nauki Polskiej). W latach 2004-2005 i 2005-2010 była zatrudniona w Zakładzie Biologii Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach, odpowiednio, na stanowisku biologa i adiunkta. Od 2010 roku do chwili obecnej jest adiunktem w Centrum Badań Translacyjnych i Biologii Molekularnej Nowotworów im. Profesora M. Chorażego, w Narodowym Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytucie Badawczym, Oddział w Gliwicach. W 2005 r., uchwałą Rady Naukowej Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, uzyskała stopień naukowy doktora nauk medycznych w dyscyplinie „Biologia medyczna” na podstawie rozprawy pt. „Disruption of spermatogenesis by the spermatocyte-specific expression of a constitutively active heat shock transcription factor 1 (HSF1) in the testes of transgenic mice”. Warto dodać, że rozprawa ta została wyróżniona przez Radę Naukową

Centrum Onkologii. Po uzyskaniu stopnia doktora, Pani dr Natalia Vydra, w latach 2007-2008, odbyła staż podoktorski na Uniwersytecie w Turku (styczeń-maj 2007) oraz w Imperial College w Londynie (czerwiec 2007 – sierpień 2008).

Główną tematyką badawczą dr Natalii Vydry są białka HSP (*ang. Heat Shock Proteins*) oraz czynnik transkrypcyjny HSF1 (*ang. Heat Shock Factor 1*). Zainteresowanie Habilitantki tą tematyką rozpoczęło się już na wczesnych etapach kariery naukowej i trwa do chwili obecnej. W dorobku naukowym będącym podstawą o ubieganie się o stopień doktora habilitowanego, stanowiącym cykl powiązanych tematycznie artykułów opublikowanych w latach 2012-2021, znajdują się publikacje dotyczące czynnika transkrypcyjnego HSF1. Dr Natalia Vydra badała aktywację tego czynnika oraz zależną od niego odpowiedź komórki na stres i znaczenie tej odpowiedzi w powstawaniu oporności wielolekowej, która jest jedną z przyczyn niepowodzenia stosowania terapii przeciwnowotworowej i, w konsekwencji, częstego nawrotu choroby. Ponadto, Habilitantka podjęła próbę wyjaśnienia, czy i jak czynnik HSF1 wpływa na wzrost komórek nowotworowych i ich zdolność do migracji. W celu realizacji swoich badań Habilitantka skonstruowała model doświadczalny, którym były komórki czerniaka z ekspresją aktywnego transkrypcyjnie czynnika HSF1. W swojej pracy dr Vydra badała też rolę HSF1 w utrzymaniu fenotypu komórek nowotworowych raka piersi, a w szczególności aktywację HSF1 na skutek działania estrogenów. Takie podejście metodyczne do badanego zagadnienia pozwoliło Habilitantce na wyciągnięcie ciekawych wniosków, o których wspomnę w dalszej części recenzji.

W trakcie swojej pracy naukowej dr Natalia Vydra była kierownikiem 2 grantów badawczych, jednego z MNiSW (2009-2012) i drugiego z NCN (2015-2019). Aktualnie jest kierownikiem grantu NCN, który został zakwalifikowany do finansowania w maju 2022 r. Była też wykonawcą w 6 innych grantach z MNiSW i NCN. Jej dorobek naukowy to 28 opublikowanych prac o łącznym IF-118,248. Prace te były cytowane w literaturze naukowej, wg bazy Web of Science, 468, a bez autocytowań, 342 razy. Indeks Hirscha Habilitantki wynosi 14, a bez autocytowań - 11. W ramach osiągnięcia habilitacyjnego dr Natalia Vydra przedstawiła cykl 7 prac, z czego 3 to prace przeglądowe. Zdecydowana większość prac została opublikowana w renomowanych i dobrze rozpoznawalnych czasopismach naukowych posiadających IF.

Pani dr Vydra jest również aktywna w prezentowaniu otrzymanych wyników badań podczas zjazdów i konferencji naukowych. Jest współautorem 109 doniesień zjazdowych. Brała udział w 33 konferencjach o zasięgu międzynarodowym i krajowym (w tym w 23 konferencjach po uzyskaniu stopnia doktora). Na pięciu z tych konferencji miała wystąpienia ustne poświęcone wynikom swoich badań.

Chociaż Pani dr Vydra nie jest pracownikiem uczelni kształcącej studentów na studiach licencjackich i magisterskich to ma również doświadczenia związane z działalnością dydaktyczną. W trakcie pracy w Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach, pani dr Vydra opiekowała się studentami w ramach wolontariatów, praktyk i stażów studenckich. Na uwagę zasługuje fakt, że była promotorem pracy magisterskiej Joanny Bonk

pt. „Badanie aktywności promotora genu *Hspalb* w komórkach B16(F10) mysiego czerniaka z nadekspresją aktywnego czynnika transkrypcyjnego HSF1” (Politechnika Śląska, Gliwice, 2011) oraz promotorem pomocniczym rozprawy doktorskiej Agnieszki Toma-Jonik pt. „Rola czynnika transkrypcyjnego HSF1 w progresji nowotworu i chemooporności komórek czerniaka” (rozprawa wyróżniona przez Radę Naukową Centrum Onkologii - Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, 2015). Ponadto, w latach 2012-2014, dr Vydra prowadziła wykłady i laboratoria w jęz. angielskim z chemii organicznej, biochemii i biologii molekularnej dla doktorantów szkoły doktorskiej Polsko-Japońskiej Akademii Technik Komputerowych (PJATK). Lista ta nie jest zbyt długa, ale porównywalna z listą osiągnięć na tym polu innych osób ubiegających się o nadanie stopnia doktora habilitowanego pochodzących z jednostek naukowych niebędących wyższymi uczelniami. Dr Vydra wygłosiła kilka wykładów o charakterze popularno-naukowym. Jest też laureatką wielu nagród i wyróżnień. Otrzymała nagrodę Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej dla młodych badaczy, nagrodę Dyrektora Centrum Onkologii za najlepszy doktorat obroniony przed Radą Naukową Centrum Onkologii, a ponadto kilkakrotnie nagrodę Dyrektora Centrum Onkologii za najlepszą publikację naukową.

2. *Ocena merytoryczna i formalna osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)*

Jak wspomniano, w ramach osiągnięcia habilitacyjnego, o którym mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy, dr Natalia Vydra przedstawiła cykl 7 publikacji, w tym 4 doświadczalnych i 3 przeglądowych, opublikowanych w okresie od 2012 do 2021 r. Prace te znajdują się w bardzo dobrych czasopiśmie naukowych takich jak: *BMC Cancer* (IF - 3,319), *Cellular Signalling* (IF - 4,191), *Cancers* (IF - 6,126), *Elife* (IF - 8,146), a ich sumaryczny IF wynosi 30,695. Ważnym punktem oceny tej części wniosku jest odniesienie się do roli Habilitantki w powstawaniu poszczególnych prac. W przypadku ocenianego cyklu publikacji, w jednej pracy dr Vydra jest pierwszym i korespondencyjnym autorem, w drugiej - pierwszym z dwóch głównych autorów oraz autorem korespondencyjnym, w trzeciej - pierwszym z trzech głównych autorów oraz autorem korespondencyjnym, a w czwartej - ostatnim i korespondencyjnym autorem. Jeśli chodzi o prace przeglądowe to Habilitantka jest pierwszym i korespondencyjnym autorem w jednej z nich, ostatnim i korespondencyjnym autorem w drugiej z nich i współautorem w 3-ciej pracy. Tak więc, wiodąca rola dr Vydry wydaje się być oczywista w odniesieniu do wszystkich prac przedstawionych jako osiągnięcie. Znajduje to potwierdzenie w oświadczeniach tych współautorów, których oświadczenia zostały dołączone do materiałów habilitacyjnych. Zawarte w osiągnięciu prace przeglądowe są o tyle istotne, że nakreślają całościowy obraz tematyki badań Habilitantki jak również to, że posiada Ona szeroką wiedzę w tej tematyce. Zatem z pełnym przekonaniem stwierdzam, że dorobek publikacyjny Pani dr Vydry, przedstawiony jako osiągnięcie, spełnia wymagania Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r., które dotyczą zamieszczenia „cyklu publikacji”.

Przedstawiony do recenzji cykl prac dotyczy niezwykle aktualnego i interesującego zagadnienia, jakim jest czynnik transkrypcyjny HSF1. HSF1 jest powszechnie znanym regulatorem odpowiedzi na stres, a co za tym idzie wpływa na ekspresję genów kodujących białka szoku cieplnego, HSP. HSF1 uczestniczy w wielu procesach komórkowych, jak np. tych związanych z dojrzewaniem komórek płciowych czy odpowiedzią immunologiczną. W warunkach prawidłowych HSF1 występuje jako nieaktywny monomer w kompleksie m.in. z białkami HSP. W wyniku działania czynników prowadzących do nagromadzenia w komórce białek o nieprawidłowej strukturze, białka HSP odłączają się od HSF1, który staje się aktywny i wiąże się z sekwencją HSE (*ang. Heat Shock Element*) zapoczątkowując transkrypcję genów *HSP*. Niezależnie, HSF1 może też hamować transkrypcję niektórych genów, głównie cytokin prozapalnych biorących udział w odpowiedzi odpornościowej. Wiadomo również, że HSF1 sprzyja transformacji nowotworowej, gdyż jego zwiększona ekspresja obserwowana jest w wielu typach nowotworów. Jednak, jak dotąd, mechanizm aktywacji i regulacji HSF1 w komórkach nowotworowych nie jest w pełni poznany i dlatego też ta tematyka jest w centrum zainteresowania Habilitantki.

W przedstawionym cyklu prac doświadczalnych dr Vydra wykazała, że zwiększona ekspresja HSF1 sprzyja selekcji komórek o zwiększonym potencjale do usuwania szkodliwych substancji na zewnątrz (np. doksorubicyny, paklitakselu) i, że jest to związane z wpływem HSF1 na transkrypcję genów *ABC*. Ponadto, dr Vydra wykazała wpływ HSF1 na oporność komórek hormonozależnego raka piersi na leki stosowane w terapii tego nowotworu. Ogólnie rzecz ujmując, dr Vydra udowodniła, że w przypadku komórek nowotworowych, HSF1 przyczynia się do kształtowania fenotypu opornego na leki. Innym, ważnym wynikiem otrzymanym przez Habilitantkę jest wynik dotyczący wpływu HSF1 na zwiększoną ruchliwość komórek nowotworowych. Dr Vydra wykazała, że w przypadku komórek czerniaka wpływ HSF1 może być wynikiem zahamowania ekspresji genów związanych z oddziaływaniem komórek z macierzą zewnątrzkomórkową. Z kolei w hormonozależnych komórkach raka piersi wpływ HSF1 na ruchliwość komórek może być związany z jego aktywacją w wyniku działania estrogenów.

### 3. Dorobek naukowy niewchodzący w skład ocenianego osiągnięcia naukowego

Choć ocenie Recenzenta podlega przede wszystkim osiągnięcie naukowe wskazane przez Habilitanta, to jednak warto również wspomnieć o dorobku niewchodzącym w skład osiągnięcia. I tak, po uzyskaniu stopnia doktora, Pani dr Vydra jest współautorką 18 innych, niewłączonych w skład osiągnięcia, publikacji doświadczalnych. Ukazały się one w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym takich jak: *Cell Death Differ* (IF – 15.828), *Reproduction* (IF – 3.555), *BMC Genomics* (IF – 4.041), *FASEB J* (IF – 5.043), *Int J Biochem Cell Biol* (IF – 4.046), *Sci Rep* (IF – 3.998), *Int J Mol Sci* (IF – 5.924), *Cells* (IF = 6.6) czy *Biochem Biophys Acta Mol Cell Res* (IF – 4.739). W większości przypadków, tematyka tych prac związana jest z rolą czynnika transkrypcyjnego HSF1, a więc jest zbliżona do tematyki osiągnięcia naukowego. Biorąc pod uwagę czasopismo, w

których Habilitantka publikuje swoje wyniki, można z pełnym przekonaniem stwierdzić, że badania przez Nią prowadzone mają wysoki poziom naukowy.

#### *4. Podsumowanie i wniosek końcowy*

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe oraz całościowy dorobek naukowy, dydaktyczny i popularyzatorski, spełniają wymogi formalne i merytoryczne wynikające z art. 219 ust. 1 pkt 2b ustawy z dnia 20 lipca 2018 r., Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.). W tym: a) posiadanie stopnia doktora, b) przedstawienie cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych i c) istotna aktywność naukowa w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej.

Zaprezentowany w osiągnięciu dorobek oceniam bardzo wysoko ze względu na dużą wartość poznawczą i nowatorską uzyskanych wyników. Badania dr Vydry w znaczący sposób wzbogaciły wiedzę dotyczącą roli czynnika transkrypcyjnego HSF1 w komórkach nowotworowych. Wykazały, że czynnik ten, poprzez dodatni wpływ na migrację komórek oraz ich oporność na stosowane terapie, może pełnić istotną rolę w progresji choroby nowotworowej i powstawaniu przerzutów. Przedstawiony do oceny cykl prac stanowi znaczący wkład w rozwój nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Otrzymane przez Habilitantkę wyniki są bardzo wartościowe i mogą mieć zastosowanie w rozwoju nowych strategii terapeutycznych. Zatem z pełnym przekonaniem popieram wniosek dr Natalii Vydry o nadanie jej stopnia doktora habilitowanego i zwracam się z prośbą do Rady Naukowej Centrum Onkologii - Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie o dopuszczenie Pani dr Natalii Vydry do dalszych etatów postępowania o nadanie Jej stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne. Ze względu na dużą wartość poznawczą otrzymanych wyników uważam, że oceniane osiągnięcie naukowe zasługuje na wyróżnienie.

Warszawa, 24.02.2023

  
Anna Filipek