

Prof. dr hab. n. med. Krystian Jażdżewski  
Laboratorium Genetyki Nowotworów Człowieka  
Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych  
Uniwersytet Warszawski

Warszawa, dnia 10 marca 2022

Ocena osiągnięcia naukowego

**dr n. chem. Luizy Handschuh**

pod postacią cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych, opublikowanych w czasopismach naukowych, przedstawionych wspólnie pt. „Charakterystyka molekularna ostrej białaczki szpikowej z wykorzystaniem badań transkryptomicznych”

Niniejsza ocena osiągnięcia naukowego dr Luizy Handschuh (w rozumieniu ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce; Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.), jest związana z Jej wnioskiem o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauk biologicznych, które to postępowanie zostało wszczęte w dniu 2 sierpnia 2021.

Pani Doktor Luiza Handschuh ukończyła studia magisterskie na Wydziale Biologii Uniwersytetu im. Adam Mickiewicza w Poznaniu (specjalność: biologia molekularna) w roku 1998. W roku 2005 Instytut Chemii Bioorganicznej PAN na podstawie rozprawy pt. „Białka podklasy PR-10.2 łubinu złotego”, napisanej pod kierunkiem Prof. dra hab. Michała Sikorskiego, nadał Habilitantce stopień doktora nauk chemicznych w dziedzinie biochemii.

Od roku 2006 Doktor Luiza Handschuh jest zatrudniona w Instytucie Chemii Bioorganicznej PAN w Poznaniu; ostatnio (od roku 2015) na stanowisku Kierownika Pracowni Genomiki (pierwotnie Pracowni Mikromacierzy i Głębokiego Sekwencjonowania). Równocześnie, do roku 2018, była zatrudniona jako specjalistka w Katedrze i Klinice Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

Zadanie recenzenta określa art. 221. ustęp 8 ww. Ustawy: jest nim ocena, czy osiągnięcia naukowe osoby ubiegającej się o stopień doktora habilitowanego odpowiadają

wymaganiom określonym w art. 219 ust 1 pkt 2, tzn. czy osoba ta posiada w dorobku osiągnięcia naukowe albo artystyczne, stanowiące znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny. Osiągnięcia, o których mowa powyżej, mogą stanowić część pracy zbiorowej, jeżeli opracowanie wydzielonego zagadnienia jest indywidualnym wkładem osoby ubiegającej się o stopień doktora habilitowanego.

### **Ocena osiągnięcia naukowego**

Pani dr Luiza Handschuh jako swoje osiągnięcie naukowe zgłosiła cykl publikacji pt. „Charakterystyka molekularna ostrej białaczki szpikowej z wykorzystaniem badań transkryptomicznych”, na którą składa się 6 wieloautorskich artykułów naukowych oraz 1 praca pogładowa.

Charakterystyka zgłoszonych prac:

1. Uszczyńska et al. Analysis of boutique arrays: a universal method for the selection of the optimal data normalization procedure. *International Journal of Molecular Medicine* 2013, 32:668-84. Impact Factor 1.96, liczba cytowań obcych 1. Habilitantka jest jednym z dwóch autorów korespondencyjnych. W pracy autorzy opisują własne podejście do normalizacji danych mikromacierzowych. Metoda analizy mikromacierzowej stosowana jest od wielu lat i w roku publikacji ma już ugruntowaną metodykę, co więcej w dużej mierze straciła już swoją popularność na rzecz metod sekwencjonowania nowej generacji. Z tego powodu publikacja nie wpłynęła na rozwój dziedziny i została cytowana tylko 1 raz.

2. Marcinkowska-Swojak M et al. Simultaneous detection of mutations and copy number variation of *NPM1* in the acute myeloid leukemia using multiplex ligation-dependent probe amplification. *Mutation Research-Fundamental And Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 2016, 786:14-26. Impact Factor 2.58, liczba cytowań obcych 5. Habilitantka jest jednym z dwóch głównych (pierwszych) autorów; Jej zadaniem było wykonanie eksperymentu RNA-Seq i sekwencjonowanie metodą Sangera. W pracy autorzy proponują alternatywną metodę analizy mutacji genu *NPM1* przy użyciu zmodyfikowanej metody MLPA. Metoda MLPA typowo służy do oceny dużych delecji/insercji, jednak szereg prac wykazało, że można ją stosować również do oceny

mutacji punktowych. W niniejszej pracy Autorzy wykazali, że opisaną wcześniej modyfikację metody MLPA można również zastosować do diagnostyki zmian w *NPM1*, najczęściej uszkodzonego genu w AML. Ponieważ samo podejście metodologiczne nie jest oryginalne, a wyniki nie zwiększają naszej wiedzy odnośnie AML, praca nie wpłynęła na rozwój dziedziny i została cytowana tylko 5 razy.

3. Klonowska K et al. MTTE: an innovative strategy for the evaluation of targeted/exome enrichment efficiency. *Oncotarget*, 2016, 11;7:67266-67276. Impact Factor 5.01, liczba cytowań obcych 3. Praca ma charakter techniczny, prezentuje unowocześnioną metodę oceny jakości bibliotek NGS. Tematyka bez wątpienia bardzo ważna, kluczowa dla prawidłowego przeprowadzenia eksperymentu NGS, niemniej wyniki pracy nie poszerzają istotnie naszej wiedzy i w niewielkim stopniu wpływają na rozwój dziedziny, co odzwierciedla niska liczba cytowań. Habilitantka jest drugim autorem; Jej zadaniem było wykonanie eksperymentu NGS, czyli wsparcie laboratoryjne.

4. Handschuh L et al. Gene expression profiling of acute myeloid leukemia samples from adult patients with AML-M1 and -M2 through boutique microarrays, real-time PCR and droplet digital PCR. *International Journal of Oncology*, 2018, 52:656-678. Impact Factor 3.33, liczba cytowań obcych 23. Habilitantka jest głównym autorem pracy, która wpisuje się w ciąg licznych badań na temat profilowania genetycznego AML i jej poszczególnych podtypów. Każda próba określenia czynników rokowniczych AML jest warta wsparcia, niestety liczba pacjentów badanych w niniejszej pracy (N=33) powoduje, że wszelkie wnioski odnośnie ekspresji genów jak i przebiegu klinicznego mają ograniczoną wartość poznawczą. Standardem badań AML stają się prace wieloośrodkowe, dzięki czemu osiągnąć można wystarczająco szeroki materiał biologiczny i kliniczny, pozwalający na wyciągnięcie wniosków w wysokoprzepustowych (i przez to bardzo wymagających statystycznie) eksperymentach. Dobrym przykładem są prace publikowane przez konsorcjum CALGB kierowaną przez niedawno zmarłą Prof. Clare D. Bloomfield. Stosunkowo niewielka liczba cytowań odzwierciedla wspomniane ograniczenia pracy.

5. Handschuh L\* et al. *NPM1* alternative transcripts are upregulated in acute myeloid and lymphoblastic leukemia and their expression level affects patient outcome. *Journal of Translational Medicine*, 2018, 16:232. Impact Factor 4.20, liczba cytowań obcych 7. Praca dotyczy kluczowego dla patogenezy AML genu *NPM1* i deregulacji jego transkryptów. Jest

to praca obserwacyjna z ograniczonym wpływem na rozwój dziedziny – rola genu *NPM1* w diagnostyce i prognostyce jest mocno ugruntowana a poziomy poszczególnych transkryptów tego genu można znaleźć w ogólnodostępnych bazach danych i dostępnych wynikach RNA-seq.

6. Handschuh L et al. Transcript-level dysregulation of BCL2 family genes in acute myeloblastic leukemia. *Cancers (Basel)*, 2021, 3:3175. Impact Factor 6.64, liczba cytowań obcych 0 (niedawna publikacja). Praca potwierdza opisywaną wcześniej w AML deregulację genów z rodziny *BCL2* oraz związek ich nadekspresji z gorszym rokowaniem. Wyniki są potwierdzeniem istotnego znaczenia rodziny *BCL2* w prognostyce AML.

7. Handschuh L Not Only Mutations Matter: Molecular Picture of Acute Myeloid Leukemia Emerging from Transcriptome Studies. *Journal of Oncology*, 2019, 7239206. Impact Factor 2.6, liczba cytowań obcych 22. Praca poglądowa podsumowująca wyniki badań dotyczących zaburzeń ekspresji genów w AML.

Oceniając oryginalność wskazanego przez Habilitantkę dzieła nie potrafię dopatrzeć się odkrycia naukowego, które mógłbym wskazać jako osiągnięcie naukowe albo artystyczne, stanowiące znaczny wkład w rozwój dyscypliny naukowej. W części artykułów indywidualny wkład Habilitantki ogranicza się do roli pomocniczej tzn. wykonania wymagających, ale jednak rutynowych badań laboratoryjnych, zaplanowanych przez głównego autora i autora korespondencyjnego. To nie własne hipotezy badawcze weryfikuje Habilitantka, ale hipotezy stawiane przez głównych badawczy poszczególnych doniesień. W części badań Habilitantka potwierdza lub nieznacznie poszerza wiedzę, którą posiadaliśmy na podstawie wcześniejszych doniesień innych grup badawczych.

Aktualna Ustawa Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce nie oczekuje od Recenzenta oceny pozostałego dorobku naukowego (nie wchodzącego w skład osiągnięcia habilitacyjnego), niemniej w zgodzie z tradycją oceny recenzenckiej pragnę zwrócić uwagę, że liczba publikacji, której współautorką jest Habilitantka, opublikowanych po obronie Jej doktoratu, wynosi 34. Część z prac opublikowano w indeksowanych, anglojęzycznych pismach, ale w żadnej z nich Habilitantka nie jest głównym (pierwszym lub korespondencyjnym) autorem. Habilitantka jest pierwszym autorem jedynie w 4

pracach poglądowych - wszystkie opublikowano w pismach lokalnych (*Biotechnologia, Compt. Methods Sci. Technology, Opolskie Studia Administracyjno-Prawne*). Ocena tej części dorobku również nie pomaga wskazać osiągnięcia naukowego Habilitantki, stanowiącego znaczny wkład w rozwój dyscypliny naukowej. Być może wyjaśnieniem tego faktu może być własne podsumowanie Habilitantki, która w swoim autoreferacie napisała: „Moja praca wpisuje się doskonale w cele funkcjonowania Pracowni Genomiki, której jestem kierownikiem. Zadaniem Pracowni jest bowiem nie tyle realizować własne projekty, co wspierać inne zespoły badaczy, przede wszystkim z ICHB PAN, w realizacji ich projektów genomicznych.” Wydaje się, że Habilitantka doskonale realizuje swoją funkcję kierownika laboratorium usług wspólnych (ang. core facility), wspierając licznych badaczy swoimi kompetencjami metodologicznymi, co wyraża się dużą liczbą projektów, w które jest zaangażowana. Wspiera innych pracowników nauki w ich odkryciach naukowych, co jest niezwykle cennym wkładem w rozwój środowiska naukowego i nie ma dość słów, żeby taką aktywność pochwalić i docenić. Niestety, w niniejszym dokumencie zobowiązany jestem zrecenzować samodzielną aktywność badawczą Habilitantki, rozumianą jako stawianie własnych hipotez badawczych, samodzielne planowanie eksperymentów zmierzających do potwierdzenia/odrzućenia postawionej hipotezy, wykonywanie lub nadzorowanie wykonania zaplanowanych eksperymentów i wyciąganie wniosków, które w dorobku habilitacyjnym powinny wywierać znaczny wkład na dyscyplinę nauki. **W mojej ocenie osiągnięcia naukowe dr Luizy Handschuh nie spełniają wymagań, stawianych osobie ubiegającej się o stopień doktora habilitowanego określonym 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 późniejszymi zmianami).**

