

**OCENA DOROBKU NAUKOWEGO, DYDAKTYCZNEGO
I DZIAŁALNOŚCI WYCHOWAWCZO-ORGANIZACYJNEJ
DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH MARKA MASIUKA
W POSTĘPOWANIU O NADANIE STOPNIA DOKTORA
HABILITOWANEGO**



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Uwagi ogólne

Marek Masiuk ukończył w 2000 roku studia na Wydziale Lekarskim Pomorskiej Akademii Medycznej (obecnie: Wydział Medycyny i Stomatologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny) uzyskując stopień lekarza medycyny. Będąc słuchaczem Studiów Doktoranckich, uzyskał w roku 2004, stopień naukowy doktora nauk medycznych z wyróżnieniem broniąc pracy pt. „*Ocena ekspresji nukleoliny i jej wewnątrzjądrowej dystrybucji w estrogeno-ujemnych i estrogeno-dodatnich rakach sutka u kobiet przy pomocy laserowego cytometru skaningowego*” pod kierunkiem Pani Prof. Elżbiety Urańskiej. W roku 2007 r. uzyskał dyplom specjalisty w dziedzinie patomorfologii wydane przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Miejscem zatrudnienia Kandydata w latach 2004 – 2007 r. był Zakład Patomorfologii Katedry Patologii, Wydziału Lekarskiego, Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, początkowo w stopniu asystenta, a następnie adiunkta z 2-letnią przerwą związana z pobytem, jako stypendysta w Laboratorium Immunopatologii Narodowego Instytutu Alergii i Chorób Zakaźnych, Narodowe Instytuty Zdrowia, Rockville / Bethesda, MD, USA (*Laboratory of Immunopathology, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Rockville/Bethesda, MD, USA*). Obecnie Dr Masiuk jest adiunktem w Katedrze i Zakładzie Patomorfologii (do 2016 r. – Zakład Patomorfologii Katedry Patologii), Wydziału Medycyny i Stomatologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego (PUM) w Szczecinie.

Wydział Lekarski

Katedra Fizjologii

Ocena osiągnięcia naukowego, celów naukowych i dorobku naukowego Kandydata po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych

Dr Masiuk przedstawił jako swoje osiągnięcie naukowe, cykl 5 publikacji pod wspólnym tytułem „*Znaczenie ekspresji nukleoliny i nukleofozminy w wybranych nowotworach i ich miejscowym naciekaniu w modelu eksperymentalnym i kliniczno-patologicznym*”, będące podstawą do habilitacji. Sumaryczny współczynnik oddziaływania (z jęz. ang. impact factor, **IF**) dla cyklu publikacji będących podstawą wniosku o stopień naukowy doktora habilitowanego nauk medycznych wynosi

PL 31-531 Kraków

ul. Grzegorzewska 16

tel. +48(12) 421 10 06

+48(12) 619 96 30

1

fax +48(12) 422 20 14

fizjologia@cm-uj.krakow.pl



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

7,636 pkt; a w punktacji MNiSW 251 pkt. Na wspomniane osiągnięcie składa się cykl pięciu publikacji, w tym czterech oryginalnych prac doświadczalnych opublikowanych przez Autora wraz z zespołem współautorów, z czego 4 prace znajdują się w czasopiśmie indeksowanych z listy filadelfijskiej oraz jedna praca pogładowa z 2008 roku omawia wiedzę sprzed kilkunastu lat, nad jednym z białek badanych w pozostałych pracach oryginalnych. Należy zaznaczyć, że prace te zostały opublikowane po uzyskaniu przez Kandydata stopnia naukowego doktora nauk medycznych, a więc konstrukcja osiągnięcia naukowego nie budzi zastrzeżeń. Dr Masiuk jest głównym autorem w czterech pracach, w trzech z nich, będąc również autorem korespondującym, a w jednej pracy jest on jedynym autorem. Stwierdzam, że Autor racjonalnie określił swój udział powstaniu tych prac, jednocześnie obiektywnie określając udział procentowy dla każdego współautorów, którzy udzielili wsparcia do skompletowania Wniosku tworzącego osiągnięcie naukowe, w postaci podpisów pod załączonymi do Wniosku oświadczeniami wspomnianych współautorów.

Wydział Lekarski

Katedra Fizjologii

Tematycznie osiągnięcie naukowe Dr Masiaka dotyczy badań nad wyjaśnieniem roli fizjologicznej i patologicznej dwóch białek nukleoliny i nukleofozminy, których funkcja powiązana jest z jąderkiem. Nukleolina jest wielofunkcyjnym białkiem C23, występuje głównie w jąderku, choć posiada zdolność do przemieszczania się dzięki procesom fosforylacji i defosforylacji. Białko to bierze udział w procesie tworzenia, składania, dojrzewania i transportu jądro-cytoplazmatycznego rybosomów. Wśród innych funkcji np. enzymatycznych nukleolinie przypisuje się też udział w stabilizacji mikrotubul wrzeciona kariokinetycznego, pełnienie funkcji ochronnej w stosunku do histonów, podobnie jak tę rolę ochronną „cytoprotekcyjną” pełnią inne białka, np. „chaperonowe” białka szoku cieplnego (HSP). Nukleolina pełni również naprawczą rolę dla DNA, m.in. wiąże telomerazę i zapewniania jej jąderkową lokalizację. Podobnie jak nukleolina, również nukleofozmina (białko B23) należy do kluczowych białek jąderkowych, biorących udział w różnych etapach biosyntezy rybosomów, w tym transkrypcji genów rRNA i obróbce potranskrypcyjnej prerRNA. Białko to występujące w dwóch lub więcej izoformach i jest również wykrywane w cytoplazmie, może podlegać wielu modyfikacjom potranslacyjnym. Zdolność do ufosforylowania tego białka pozwala temu białku uczestniczyć w szeregu procesów istotnych dla każdej komórki, w tym w procesach duplikacji centrosomów i w biogenezie rybosomów. Poza udziałem w procesie powstawania i dojrzewania rybosomów, białko to wykazuje wiele funkcji nierybosomalnych takich jak regulacja aktywności czynników transkrypcyjnych (m.in. p53, c-myc), w procesie stabilizacji centrosomów, a ponadto podobnie jak w przypadku nukleoliny, pełni ono funkcję ochronną (tzw. *chaperone*) dla histonów.

PL 31-531 Kraków

ul. Grzegorzewska 16

tel. +48(12) 421 10 06

+48(12) 619 96 30

2

fax +48(12) 422 20 14

fizjologia@cm-uj.krakow.pl



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Głównym celem badań Kandydata była ocena jądrowej ekspresji nukleoliny i nukleofozminy w dwóch nurtach badawczych, które to Kandydat prowadził stosując układy *in vitro* i *in vivo* nad wpływem wirującego pola magnetycznego o niskiej częstotliwości na ekspresję i wewnątrzjądrową dystrybucję nukleoliny w warunkach eksperymentalnej ekspozycji komórek linii komórkowych HL-60 i K-562 na wpływ tego pola. Przyczynkiem do dalszych badań były doniesienia, że oba białka mogą odgrywać rolę w karcinogenezie i ekspresja genów kodujących te białka może ulegać zmianom w różnych postaciach raka. Dlatego Kandydat postanowił badać zmiany ekspresji nukleoliny i nukleofozminy w wybranych nowotworach, w tym w nowotworach zarodkowych jądra, w nowotworach naciekających opłucną, w tym m.in. w pierwotnym gruczolakoraku płuca i międzybłoniaku złośliwym opłucnej. Ponadto Dr Masiuk oceniał ekspresję nukleoliny i nukleofozminy w naciekach gruczolakoraka stercza i w pierwotnym gruczolakoraku płuca. Różnorodność tkanek gruczolakowych i rakowych badanych przez Kandydata jest warta podkreślenia i budzi uznanie, gdyż wskazuje to po części na Jego dążenie do wykazania i udowodnienia wszechstronnego udziału obu białek, a być może nawet wspólnego czy w miarę jednolitego mechanizmu w procesie karcinogenezy różnych tkanek i narządów.

Wydział Lekarski

Katedra Fizjologii

Merytoryczna ocena publikacji tworzących osiągnięcie naukowe Dr Masiuka

W pierwszej publikacji w czasopiśmie *Int J Radiat Biol* opublikowanej w 2008 roku Kandydat badał wpływ wirującego pola magnetycznego (WPM) o dwóch wybranych parametrach indukcji i częstotliwości, odpowiednio 10mT i 35 Hz oraz 20 mT i 50 Hz, na ekspresję i wewnątrzjądrową dystrybucję nukleoliny w dwóch liniach komórkowych białaczkowych HL-60 (linia komórkowa ostrej białaczki promielocytowej) i K-562 (linia komórkowa przewlekłej białaczki szpikowej). Wykazał, że wirujące pole magnetyczne o niskiej częstotliwości jest czynnikiem wywierającym wpływ na ekspresję białek, w tym głównie na ekspresję nukleoliny, a wspomniane działanie pola magnetycznego pozostawało bez wpływu na cykl komórkowy.

W drugiej pracy opublikowanej w *Folia Histochem Cytobiol* w 2019 roku, Autor poszukiwał różnic w jądrowej ekspresji nukleoliny i nukleofozminy pomiędzy dwiema grupami nowotworów zarodkowych jądra, w tym guzów nasieniakowych i nienasieniakowych, wykonując te badania na mikromacierzach tkankowych (*TMA – tissue microarrays*). Autor stwierdził, że ekspresja nukleoliny różni się znacząco pomiędzy nasieniakami a guzami nienasieniakowymi jądra. Udowodnił również, że brak różnic w ekspresji nukleoliny pomiędzy rakami zarodkowymi a guzami zatoki

PL 31-531 Kraków

ul. Grzegorzewska 16

tel. +48(12) 421 10 06

+48(12) 619 96 30

3

fax +48(12) 422 20 14

fizjologia@cm-uj.krakow.pl

endodermalnej w stosunku do nasieniaków może dotyczyć różnych czasowych (np. wczesnych) etapów różnicowania i rozdziału nowotworów zarodkowych jądra na guzy nasieniakowe i nienasieniakowe.

W trzeciej publikacji opublikowanej w czasopiśmie *Anticancer Res* w 2020 roku, Dr Masiuk oceniał zmiany ekspresji nukleoliny i nukleofozminy w dużej grupie 589 przypadków materiałów pooperacyjnych raka stercza, w nacieku pęcherzyków nasiennych oraz porównywał ekspresję tych białek w zależności od stopnia ułośliwienia tego raka na podstawie badania histologicznego, wg stopni Gleasona. Wyniki tych badań upewniły Autora w przekonaniu, że nukleolina i nukleofozmina mogą być białkami hamującymi potencjał komórek raka stercza i działanie to może nie mieć charakteru ogólnoustrojowego, a raczej przyczynia i ogranicza się do miejscowego nacieczenia pęcherzyków nasiennych. Ponadto, wykazała, że drugie z badanych białek, a mianowicie nukleofozmina, może brać udział w progresji raka stercza do wyższych stopni złośliwości, co starał się wykazać metodami histologicznymi.

W czwartej publikacji zamieszczonej w czasopiśmie *Thoracic Cancer*, opublikowanej w 2020 r., Dr Masiuk przedstawił ocenę jądrowej ekspresji nukleoliny i nukleofozminy w miejscowym naciekanu pierwotnego raka gruczołowego płuca oraz w nowotworach naciekających opłucną, co wynikało z wyników otrzymanych w przypadkach guzów stercza. Habilitant skoncentrował się na określeniu udziału zmian ekspresji tych czynników w progresji raka płuca i konkludował na podstawie osiągniętych wyników, że nukleolina może być białkiem zmniejszającym potencjał raka gruczołowego płuca do miejscowego szerzenia się z naciekanem opłucnej. Stwierdził ponadto, że nukleofozmina może odpowiadać za progresję gruczolaka płuca, niemniej niemożliwym było precyzyjne wyjaśnienie różnic w ekspresji nukleoliny pomiędzy gruczolakiem płuca naciekającym opłucną, a międzybłoniakiem złośliwym opłucnej.

Osiągnięcie naukowe Kandydata do habilitacji uzupełnia piąta praca, tym razem pogładowa, opublikowana w *Post. Biol. Komórki* w 2008 roku, w której Kandydat przedstawił stan wiedzy na temat nukleoliny obowiązujący we wczesnych latach 2000-nych, omawiając budowę i funkcję jąderka, strukturę domenową nukleoliny oraz funkcje poszczególnych jej domen, koncentrując się na czynnikach regulujących ekspresję tego białka oraz omówieniu jego roli w nowotworach złośliwych. Recenzent docenia fakt, że Autor starał się zadbać o krajowe środowisko badaczy, a przede wszystkim



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Wydział Lekarski

Katedra Fizjologii

PL 31-531 Kraków

ul. Grzegorzeczka 16

tel. +48(12) 421 10 06

+48(12) 619 96 30

4 fax +48(12) 422 20 14

fizjologia@cm-uj.krakow.pl



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

praca No. 5 nie została przez Habilitanta włączona do cyklu monotematycznego prac wieńczących Jego dzieło.

W podsumowaniu, osiągnięcie naukowe Dr Marka Masiuka, w skład, którego wchodzi w sumie 5 prac, jest pogłębionym studium badań strukturalnych oceniających metodami histologicznymi i patomorfologicznymi dwa białka w tym głównie nukleolinę, której ekspresja i wewnątrzjądrowa dystrybucja mogą być zależne od wpływu wirującego pola magnetycznego na komórki. Ekspresja nukleoliny jest markerem różnicującym biologicznie dwie grupy nowotworów zarodkowych jądra – guzy nasieniakowe i guzy nienasieniakowe i może zmniejszać potencjał raków, głównie raka stercza i gruczolakoraka płuca do miejscowego naciekania. W odróżnieniu od nukleoliny, drugie badane białko nukleofozmina może brać udział w progresji nowotworów cechujących się większą złośliwością na podstawie metod histologicznych.

Z punktu widzenia Recenzenta, nasunęły mi się drobne uwagi krytyczne, zwłaszcza typu edycyjnego, co do przygotowanego Wniosku Habilitanta, być może wynikające ze zbyt dosłownej translacji czy interpretacji słownictwa zaczerpniętego z języka angielskiego. Termin „złośliwości histologicznej” mógłby zostać zastąpiony innym bardziej polskim odpowiednikiem. Autor zbyt często wraca do wyników swoich badań przed uzyskaniem stopnia doktora, co nie jest z mojej strony krytyką, a wręcz pokazuje szeroko rozumianą ciągłość jego dorobku, niemniej zgodnie z wytycznymi, Habilitant jest oceniany z dorobku, zgromadzonego po doktoracie. Zaletą, ale zarazem pewnego rodzaju niedogodnością jest fakt, że badania ekspresji w przedstawionych do recenzji pracach tworzących osiągnięcie naukowe Kandydata, ocenione zostały wyłącznie metodami morfologicznymi w tym na immunocytochemii i technikami barwienia tkanek, bez jakże dziś popularnych badań nad zmianami w poziomach ekspresji mRNA techniką PCR, czy białka techniką Western blot. Oczywiście nie jest to z mojej strony główny zarzut, biorąc pod uwagę pracę Habilitanta w Katedrze i Zakładzie Patomorfologii PUM, gdzie techniki morfologiczne zarówno do badań klinicznych jak i podstawowych, są szczególnie reprezentowane i zdominowane przez metody histologiczne oparte na barwieniu tkanek i utrwaleniu struktury, a w mniejszym stopniu na badaniach molekularnych.

Ocena osiągnięć dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę Dr Marka Masiuka

Kandydat prowadził i prowadzi do chwili obecnej zajęcia dydaktyczne z przedmiotu patomorfologia dla studentów III i IV roku Wydziału Lekarskiego, ćwiczenia z patologii ogólnej i patologii jamy ustnej dla studentów II roku Wydziału Stomatologii i ćwiczenia z patologii ogólnej dla studentów II roku Wydziału Nauk o Zdrowiu. Był zaangażowany

5

Wydział Lekarski

Katedra Fizjologii

PL 31-531 Kraków

ul. Grzegórzecka 16

tel. +48(12) 421 10 06

+48(12) 619 96 30

fax +48(12) 422 20 14

fizjologia@cm-uj.krakow.pl



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

w dydaktykę dla studentów kierunku anglojęzycznego. Do jego obowiązków należało przeprowadzanie kolokwii cząstkowych i poprawkowych. Obecnie, po zmianach w systemie dydaktyki, Dr Masiuk prowadzi głównie zajęcia dla studentów II i III roku kierunku lekarskiego Wydziału Medycyny i Stomatologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego (PUM) i przeprowadza egzaminy praktyczne dla studentów III roku oraz hybrydowo łączy tę działalność z dydaktyką opartą na metodach wirtualnych. Dr Masiuk był opiekunem Studenckiego Koła Naukowego (STN) przy Zakładzie Patomorfologii Katedry Patologii PAM i promotorem jednej pracy magisterskiej. Habilitant był członkiem Komisji rekrutacyjnych na studia medyczne. Na uwagę zasługuje praca Kandydata na rzecz młodzieży licealnej (prowadził zajęcia dla młodzieży licealnej) oraz jego uczestnictwo z wykładami w kursach podyplomowych dla pielęgniarek i położnych. Za pracę naukową i organizacyjną Dr Masiuk był wielokrotnie nagradzany przez Rektora PUM w latach 2007-2015, a wcześniej, jako Student otrzymał nagrodę "Najwszechstronniejszy student PAM" (w roku akademickim 1999/2000).

Wydział Lekarski

Katedra Fizjologii

Oceniając całokształt dorobku naukowo-dydaktycznego oraz organizacyjnego Dr n. med. Marka Masiuka stwierdzam, że Kandydat spełnia wymagania do stopnia doktora habilitowanego określone w art. 16 ustawy 2 z dnia 1 września 2011 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki [Dz.U nr 196, poz. 1165 z późn. Zm/]. Uważam, że Dr Marek Masiuk wykazuje dużą aktywność w polu zawodowym, jako patomorfolog w zakresie badań podstawowych (przedklinicznych), oraz dodatkowo, z racji swoich zainteresowań, jako uczestnik kilku zespołów naukowo-badawczych klinicznych w tym endokrynologów, hematologów, neurologów czy reumatologów, co udokumentował publikacjami o zabarwieniu translacyjnym, mogącym przynieść korzyść terapeutyczną i przemawiającymi za szansą na wykorzystanie kliniczne tych wyników.

Przeto z pełną odpowiedzialnością przedstawiam pozytywną opinię dla Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego i rekomenduję nadanie dr n. med. Markowi Masiukowi stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Kraków, dn. 25 maja 2021 r.

KIEROWNIK
Katedry Fizjologii UJ CM

Prof. zw. & hab. n. med. Tomasz Brzozowski

PL 31-531 Kraków
ul. Grzegorzeczka 16
tel. +48(12) 421 10 06
+48(12) 619 96 30
6 fax +48(12) 422 20 14
fizjologia@cm-uj.krakow.pl