

UCHWAŁA KOMISJI HABILITACYJNEJ
Z DNIA 4.07.2016
ZAWIERAJACA OPINIĘ W SPRAWIE NADANIA
STOPNIA DOKTORA HABILITOWANEGO NAUK
MEDYCZNYCH DR PAWŁA KAROLA MAZURA

Komisja habilitacyjna w składzie:

Przewodniczący: Prof. dr hab. med. Andrzej Bręborowicz

Sekretarz: Dr hab. med. Danuta Owczarek

Recenzenci: Prof. dr hab. med. Teresa Starzyńska

Prof. dr hab. med. Paweł Lampe

Dr hab. med. Agata Ptak-Belowska

Członkowie Komisji: Prof. dr hab. med. Halina Milnerowicz

Prof. dr hab. med. Marek Sanak

działając na podstawie art. 16 ust. 1 i 2, art. 18a ust. 8 i 11 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595 ze zm.), § 15 rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dn. 3 października 2014 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodach doktorskich, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora (Dz. U. 2014, poz 1383), § 4 i 5 rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dn. 1 września 2011 r. w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego (Dz. U. Nr 196, poz. 1165) oraz na podstawie postanowienia Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów z dnia 11 kwietnia 2016 r. powołującego komisję habilitacyjną w celu przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego dr Pawła Karola Mazura podjęła jednogłośnie

uchwałę wyrażającą pozytywną opinię
w sprawie nadania dr Pawła Karola Mazura
stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych
w dyscyplinie biologia medyczna

UZASADNIENIE

Komisja Habilitacyjna po zapoznaniu się z cyklem prac będących podstawą wniosku o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego, autoreferatem, wykazem opublikowanych prac naukowych, materiałami dotyczącymi osiągnięć dydaktycznych, współpracy z instytucjami, organizacjami i towarzystwami naukowymi, działalności popularyzującej naukę **dr n. med. Pawła Karola Mazura** oraz opiniami Recenzentów:

- **Prof. dr hab. med. Teresa Starzyńska**

- **Prof. dr hab. med. Paweł Lampe**

- **dr hab. med. Agata Ptak-Belowska**

ustaliła co następuje:

PRZEBIEG PRACY ZAWODOWEJ

Dr nauk biologicznych Paweł Karol Mazur po ukończeniu Liceum Ogólnokształcącego im. Janka Bytnara w Kolbuszowie, rozpoczął studia na Wydziale Biologii Uniwersytetu Warszawskiego. Studia licencjackie ukończył w 2003 roku, a w 2005 roku obronił pracę magisterską pod opieką prof. dr hab. Andrzeja Jerzmanowskiego, otrzymując dyplom z zakresu biologii molekularnej. Badania naukowe rozpoczął już na studiach, jako wolontariusz i kontynuował jako stażysta w Instytucie Biochemii i Biofizyki Polskiej Akademii Nauk oraz na Uniwersytecie Warszawskim. W latach 2005-2010 był doktorantem w Instytucie Biochemii Maxa Plancka i na Monachijskim Uniwersytecie Technicznym. W 2010 roku uzyskał tytuł doktora w zakresie nauk biologicznych, na podstawie rozprawy pt. "Rola receptorów Notch w rozwoju i karcinogenezie trzustki" na Monachijskim Uniwersytecie Technicznym, rozprawa obroniona z najwyższym wyróżnieniem -*Summa cum laude*.

Następnie odbywał staż podoktorski w Uniwersytecie Stanforda USA, w Departamencie Genetyki i Pediatrii Wydziału Medycznego, a od września 2015 został zatrudniony na stanowisku adiunkta w tej jednostce.

OCENA CYKLU PUBLIKACJI ZŁOŻONYCH JAKO OSIĄGNIĘCIE NAUKOWE

Dr Paweł Mazur jako osiągnięcie naukowe wynikające z art. 16 ust.2 Ustawy z dnia 14.03.2013 r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki wykazał jednotematyczny cykl publikacji zatytułowany **„Identyfikacja molekularnych mechanizmów patogenezy i nowych celów terapeutycznych w raku trzustki”** składający się z 3 artykułów:

1.Mazur PK, Herner A, Mello SS, Wirth M, Hausmann S, Sanchez-Rivera FJ, Lofgren S, Hahn SA, Vangala D, Trajkovic-Arsic M, Gupta A, Heid I, Noël PB, Braren R, Kuschma T,

Sayles LC, Erkan M, Kleeff J, Sipos B, Heikenwalder M, Esposito I, Jacks T, Bradner JE, Khatri P, Sweet-Cordero EA, Attardi LD, Schmid RM, Schneider G, Sage J, Siveke. *Combined inhibition of BET family proteins and histone deacetylases as a potential epigenetics-based therapy for pancreatic ductal adenocarcinoma*. Nature Medicine. 2015.

2. Mazur PK, Reynoird N, Khatri P, Jansen PW, Wilkinson AW, Liu S, Barbash O, Van Aller GS, Huddleston M, Dhanak D, Tummino PJ, Kruger RG, Garcia BA, Butte AJ, Vermeulen M, Sage J, Gozani O. *SMYD3 links lysine methylation of MAP3K2 to Ras-driven cancer*. Nature. 2014.

3. Jameson KL, Mazur PK, Zehnder AM, Zhang J, Zarnegar B, Sage J, Khavari PA. *IQGAP1 blockade scaffold-kinase interaction selectively targets RAS-MAPK-driven tumors*. Nature Medicine. 2013.

Sumaryczny współczynnik wpływu: IF=97,7

Tematyka tych 3 prac koncentruje się na procesach transformacji nowotworowej trzustki, a głównym celem badań dr Mazura było odkrycie molekularnych mechanizmów patogenezy raka trzustki i potwierdzenie ich użyteczności.

W pierwszej pracy dr Mazur przeprowadzał badania na ludzkich komórkach raka trzustki oraz genetycznie zmodyfikowanych endogennych zwierzęcych modeli raka trzustki, zidentyfikował inhibitor –JQ1 jako potencjalny terapeutyk, który działa poprzez hamowanie aktywności białek z rodziny BET (ang. *Bromodomain and extraterminal protein*, BET). Wykazano, że, JQ1 skutecznie blokuje inicjację nowotworów trzustki u myszy i hamuje proliferację komórek rakowych. Zastosowanie inhibitorem JQ1 jako terapeutyka w zaawansowanym endogennym raku trzustki u myszy powoduje statystycznie znaczące wydłużenie przeżywalności (o ok 60%) i zmniejszenie lub ograniczenie wzrostu objętości nowotworu mierzonej in vivo w czasie rzeczywistym metodą rezonansu magnetycznego (MRI). Dodatkowo wykazał silną synergię pomiędzy JQ1a SAHA (inhibitorem deacetylazy histonowej), a użycie tych dwóch terapeutyków (JQ1+SAHA) w leczeniu przedklinicznym modeli zwierzęcych raka trzustki wykazało ponad 3-krotny wzrost przeżywalności i remisję czyli ponad 30% zmniejszenie objętości nowotworu u wszystkich zwierząt.

W kolejnej pracy dr Mazur wyjaśnił molekularny mechanizm działania metylotransferazy SMYD3 w regulacji szlaku sygnalizacji onkogennej K-Ras, jak również wykazał iż metylaza białkowa SMYD3 jest najbardziej nadreprezentatywna w raku trzustki w porównaniu z normalnym poziomem w trzustce. Ponadto zidentyfikował kinazę białkową MAP3K2 jako jej substrat, a kontrolowana przez SMYD3 metylacja MAP3K2 zwiększa aktywację onkogenego szlaku sygnalizacyjnego K-Ras w komórkach nowotworowych. Zwierzęta po-

zbawione białka SMYD3 są zdrowe, co sugeruje skuteczność terapii w wykorzystaniu inhibitorów SMYD3.

W trzeciej pracy dr Mazur dokonał analizy funkcji i wykazał znaczącą rolę białka rusztowania IQGAP1 w blokadzie szlaku sygnalizacji RAS. Autor identyfikuje białko rusztowania IQGAP1 (ang. *IQ motif-containing GTPase activating protein 1*) jako szczególnie ważne dla transformacji nowotworowej inicjowanej mutacjami w ścieżce sygnalizacji RAS. Ponadto doświadczenia z wykorzystaniem knockoutu w genie *Iqgap1* wykazały, że zwierzęta pozbawione białka IQGAP1 są w pełni zdrowe (nie wykazują transformacji nowotworowej skóry). Zastosowanie nowatorskiego peptydu (odpowiadającego domenie WW białka IQGAP3) hamuje wzrost komórek czerniaka, raka jelita grubego i raka piersi transplantowanych do myszy, które hamują mutacje w genach kinazy MAPK.

W podsumowaniu recenzji dr hab. med. Agata Ptak-Belowska, stwierdza że uzyskane wyniki dr Mazura stanowią znaczący wkład w rozwój badań nad patogenezą raka trzustki, dodatkowo w dalszych etapach pracy naukowej planuje precyzyjnie kontrolować rozwój tego nowotworu u zwierząt za pomocą MRI w czasie terapii celem określenia jego progresji. Dr hab. med. Agata Ptak-Belowska, uważa że realizacja przedstawionych w osiągnięciu naukowym badań wymagała ogromnej wiedzy w zakresie nowoczesnych technik molekularnych oraz medycyny translacyjnej. Dr Mazur wykazał się umiejętnością planowania eksperymentów, pracowitością w dążeniu do uzyskania celu oraz umiejętnością pracy w zespole, gdyż realizacja zadań naukowych wymagała także ogromnej wiedzy klinicznej. Wszystkie powyższe cechy świadczą o zdolności dr Mazura do samodzielnej pracy naukowej oraz kierowanie pracą całego zespołu badawczego.

Prof. dr hab. med. Teresa Starzyńska ocenia przedstawione osiągnięcia naukowe przez dr Mazura (cykl 3prac) jako wybitny wkład habilitanta do nauki/medycyny. Wybór bardzo aktualnego i ważnego tematu, zaplanowanie badań, ich wykonanie w ramach wieloosrodkowej współpracy, przy użyciu najnowszych technik, dokonanie obserwacji/odkrycia i sposób ich przedstawiania świadczą o wybitnych zdolnościach habilitanta i jego dojrzałości jako naukowca. Badania dr Mazura mają charakter odkrywczy a ich wyniki są do potencjalnego zastosowania w leczeniu chorych z rakiem trzustki. Ranga czasopism w których prace opublikowano, łączny IP publikacji 97,7, obiektywnie bardzo wysoko pozycjonuje osiągnięcia naukowe kandydata.

Prof. dr hab. med. Paweł Lampe, podsumowując stwierdza że, głównym celem badań dr Mazura było odkrycie molekularnych mechanizmów patogenezы raka trzustki w celu identyfikacji nowych celów terapeutycznych i potwierdzenie ich użyteczności z wykorzysta-

niem przedklinicznych technik medycyny translacyjnej. Autor przedstawił cykl trzech publikacji pełnotekstowych opublikowanych w czasopismach z Listy Filadelfijskiej o łącznym IF:97,7.

OCENA DOROBKU NAUKOWEGO

Pozostały dorobek naukowy habilitanta obejmuje: 18 prac eksperymentalnych (wszystkie z listy filadelfijskiej), 3 prace przeglądowe, 1 rozdział w podręczniku akademickim. W 10-ciu publikacjach jest pierwszym autorem. Ponadto, w dorobku naukowym dr Mazura znajduje się 15 streszczeń doniesień konferencyjnych oraz 4 referaty ustne na międzynarodowych konferencjach, kierownictwo 2 grantów na badania o łącznej wartości ca. 5 milionów złotych (1,25 mln USD) i współpraca w 3 grantach badawczych jako wykonawca.

DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA I ORGANIZACYJNA

Przygotowanie i prowadzenie ćwiczeń laboratoryjnych pt. „*Animal Models of Pancreatic Cancer*” na Monachijskim Uniwersytecie Technicznym – Wydział Medycyny, 2004-2005. Instruktor w Szkole Festiwalu Nauki, Warszawa, 2003-2005. Współpraca z czasopiśmie „Wiedza i życie” - publikacja 4 artykułów popularyzatorskich: 2005-2012. Współpraca z czasopiśmie dla nauczycieli gimnazjów i liceów „Biologia w szkole” - publikacja 3 artykułów dydaktyczno-popularyzatorskich: 2005-2010. Tłumaczenie i redakcja tłumaczeń artykułów dla czasopisma „Świata Nauki” (polska edycja „Scientific American”) od 2008. Przygotowanie dwu częściowego wykładu dla Akademickiej Telewizji Naukowej (ATVN) pt „Geny, które czynią z ludzi mężczyzn”, 2004. Opieka naukowa (laboratorium i praca dyplomowa) nad trzema studentami (ang. *undergraduate*) w 2013-2015, dwoma studentami w 2013-2014 oraz 1 magistrem w 2014-2015 na Uniwersytecie Stanforda. Opieka naukowa (laboratorium i praca dyplomowa) nad dwojgiem studentów medycyny na Monachijskim Uniwersytecie Technicznym (2009/2010).

Recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych

1. Gastroenterology, od 2013, dwie recenzje
2. PlosOne, od 2013, dwie recenzje
3. Cancer Discovery, od 2014, jedna recenzja
4. Molecular Cancer Research, od 2014, dwie recenzja
5. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, od 2014, trzy recenzje

Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach;

1. American Association for Cancer Research, członek towarzystwa od 2008
2. European Association for Cancer Research, członek towarzystwa od 2009
3. Polskie Towarzystwo Biochemiczne, członek towarzystwa od 2004

NAGRODY I WYRÓŻNIENIA

Dr Paweł Mazur już jako student otrzymał liczne wyróżnienia krajowe i zagraniczne, w tym nagrodę Prezydenta RP, stypendium Ministra Edukacji Narodowej, tytuł najlepszego studenta warszawskiej uczelni. W późniejszym okresie otrzymał 8 nagród :

1. Nagroda Naukowa Wydziału Pediatrii Uniwersytetu Stanforda za szczególne osiągnięcia naukowe, 2015
2. Nagroda Naukowa, Amerykańskiego Towarzystwa Badań nad Rakiem (AACR) na Międzynarodowej Konferencji Naukowej: Pancreatic Cancer: Innovations in Research and Treatment, New Orleans, 2014
3. Nagroda Naukowa i stypendium, Lucile Packard Found for Children's Health and Child Health Research Institute, 2013
4. Nagroda Dziekana Wydziału Medycyny Uniwersytetu Stanforda, 2012
5. Nagroda za Doktorat, Monachijski Uniwersytet Techniczny, 2010
6. Nagroda Naukowa im. Hirshberga na 21-ej Międzynarodowej Konferencji Europejskiego Towarzystwa Badań nad Rakiem (EACR), Oslo, 2010
7. Nagroda na Keystone Symposia on Deregulation of Transcription in Cancer, Dublin, Ireland, 2009
8. Nagroda i stypendium, Burroughs Wellcome Fund (pobył w Cold Spring Harbor Laboratory), 2004

WNIOSKI KOŃCOWE RECENZENTÓW:

Prof. dr hab. med. Teresa Starzyńska:

Dr Paweł Mazur wykazuje się wybitną aktywnością naukową, publikuje w najbardziej prestiżowych i bardzo wysoko ocenianych pod względem merytorycznym pismach naukowych. Przedstawiony cykl 3 prac jak i dorobek naukowy habilitanta stanowi ważne osiągnięcia naukowe oraz bardzo istotny wkład dr Mazura w rozwój nauk biologicznych i medycznych. Jego osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne także oceniam wysoko.

Prof. dr hab. med. Paweł Lampe:

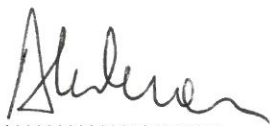
W oparciu o przedstawiony bogaty dorobek naukowy wnioskuję o dopuszczenie dr Mazura do kolejnych etapów postępowania habilitacyjnego w dziedzinie biologii medycznej. W mojej opinii w pełni wypełnia wymogi Ustawy o tytule i stopniach naukowych Ustawa z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2014 r. poz. 1852. z późn. zm.).

Dr hab. med. Agata Ptak-Belowska:

Po szczegółowym zapoznaniu się z imponującym dorobkiem naukowym kandydata, a zwłaszcza z cyklem publikacji przedstawionych jako osiągnięcie naukowe stanowiące podstawę do sformułowania wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego, a także pozostałą działalnością naukową, organizacyjną i dydaktyczną z całym przekonaniem stwierdzam, że dr Paweł Karol Mazur spełnia wymogi Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki. Pomimo młodego wieku Kandydat jest w pełni ukształtowanym naukowcem, doskonale przygotowanym merytorycznie i praktycznie do wyzwań obecnej medycyny jakim niewątpliwie jest słaby postęp od kilku dekad w dziedzinie diagnostyki i leczenia raka trzustki. Wyniki przedstawionych i opublikowanych przez dr Mazura badań mają ogromną wartość naukową, ale również pozwalają na identyfikację nowych celów terapeutycznych raka trzustki, a ich użyteczność kandydat potwierdził wykorzystując przedkliniczne techniki medycyny translacyjnej.

Reasumując, dotychczasowe osiągnięcia dr Mazura są wartościowe z punktu widzenia nie tylko biologa, genetyka ale także lekarza klinicysty. Dlatego z pełnym przekonaniem stwierdzam, że kandydat spełnia wymogi Ustawy z dnia 14.03.2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki i zwracam się do Rady Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o nadanie dr Pawłowi Mazurowi stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna.

Wobec powyższego Komisja Habilitacyjna, w składzie powyżej wymienionym, podjęła uchwałę wyrażającą pozytywną opinię w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych w dyscyplinie: biologia medyczna, dr n. med. Pawłowi Karolowi Mazurowi, celem przedłożenia jej Radzie Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.



Przewodniczący

Prof. dr hab. med. Andrzej Bręborowicz



Sekretarz

Dr hab. med. Danuta Owczarek