



Poznań, 08 grudnia 2022 r.

RECENZJA

osiągnięcia naukowego

pt. **Mechanizmy immunosupresji w nowotworach – rola mikropęcherzyków zewnątrz-komórkowych**

w postępowaniu habilitacyjnym dr n. biol. Małgorzaty Czystowskiej-Kuźmich
z Katedry i Zakładu Biochemii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Ocena merytoryczna osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę wszczęcia postępowania

Trafność podjętej problematyki badawczej i jej oryginalność

Swoista gra prowadzona przez układ odpornościowy i nowotwór jest niezwykle ciekawym i złożonym zjawiskiem stojącym u podstaw rozwoju klinicznie jawnej choroby nowotworowej. Istotnym elementem tej interakcji jest nabywanie tolerancji immunologicznej, która – mówiąc w sposób obrazowy – polega na takim „wychowaniu” komórek układu odpornościowego przez rozwijający się nowotwór, które prowadzi do zahamowania odpowiedzi przeciwnowotworowej lub całkowitej eliminacji efektorowych komórek układu immunologicznego.

Jak słusznie zauważa Habilitantka, poznanie szczegółów tej interakcji na poziomie komórkowym lub molekularnym otwiera wiele możliwości terapeutycznych, dotąd niestosowanych, które mogą być ważną alternatywą dla chemio- czy radioterapii.

Od dawna uważano, że podstawą złożoności mechanizmów towarzyszących rozwojowi choroby nowotworowej jest mikrośrodowisko guza. Jednak przez wiele lat nie zdawano sobie sprawy z faktu, że narzędziami wykorzystywanymi przez nowotwór w tym obszarze są nie tylko bezpośrednie interakcje międzykomórkowe, czy też oddziaływania para- lub endokrynowe, ale również wydzielanie mikropęcherzyków. Zdolność komórek nowotworowych do ich wydzielania jest o tyle istotna, że wpływ rozwijającego się nowotworu na układ odpornościowy organizmu zmienia się w tym momencie z lokalnego na systemowy.

Na tym tle, należy bardzo wysoko ocenić trafność podjętej tematyki badawczej. Jest ona nowa i w dużej mierze niezbadana. Jej oryginalność polega nie tylko na perspektywie wdrożeń klinicznych, ale również na lepszym poznaniu dotąd słabo opisanych oddziaływań międzyko-

mórkowych, które mogą mieć znaczenie nie tylko w przypadku chorób nowotworowych, ale również i innych nieprawidłowości wpływających w sposób pośredni lub bezpośredni na czynność układu immunologicznego.

Ocena uzyskanych rezultatów i ich znaczenie dla nauki i praktyki

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe składa się z cyklu 6 powiązanych tematycznie publikacji naukowych (5 oryginalnych oraz 1 pracy pogładowej, w których Habilitantka jest pierwszym lub ostatnim autorem) o łącznym współczynniku oddziaływania IF = 43,243, które do początku czerwca 2022 roku zostały zacytowane łącznie ponad 220 razy (wg Web of Science). To imponujący wynik świadczący o trafności podjętej tematyki badawczej.

Ale zadaniem recenzenta nie jest tylko przytoczenie danych liczbowych.

Wyniki przedstawione w publikacjach wskazują na dwa, kluczowe dla poznania sposobu ucieczki komórek nowotworowych spod nadzoru immunologicznego, mechanizmy. Pierwszy z nich to udowodnienie potencjału mikropęcherzyków zewnątrzkomórkowych do przyspieszania / indukowania apoptozy w limfocytach T, drugi to zdolność komórek nowotworowych do uwalniania mikropęcherzyków zawierających arginazę, która zarówno lokalnie jak i systemowo hamuje proliferację limfocytów Tc. Na szczególną uwagę zasługuje zwłaszcza ta druga obserwacja, która w modelu raka jajnika została po raz pierwszy opisana w literaturze. Dopełnieniem ww. osiągnięć jest również publikacja typowo metodologiczna dotycząca sposobów fenotypowania molekularnego mikropęcherzyków zewnątrzkomórkowych. Choć została ona oparta o badania wykonane tylko dla osocza oraz popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych, to perspektywa szerszego wykorzystania opracowanej metodologii jest bardzo obiecująca.

W oparciu o powyższe można stwierdzić, że uzyskane wyniki, w oparciu o które wyprowadzono absolutnie poprawne wnioski, mają istotne znaczenie dla rozwoju nie tylko nauki, ale również praktyki. To pierwszy etap prac, które dają zielone światło do dalszych analiz przedklinicznych.

Poprawność formalno-językowa, stylistyczna i interpunkcyjna

Przedmiotem mojej oceny w tej części recenzji jest przygotowane przez dr Małgorzatę Czystowską-Kuźmich omówienie (w formie wydruku komputerowego) osiągnięcia naukowego oraz dotychczasowego dorobku naukowego, dydaktycznego, organizacyjnego oraz popularyzującego naukę.

Opracowanie to jest przejrzystym przewodnikiem prowadzącym czytelnika przez zagadnienia, które zostały opublikowane we wspomnianych już wcześniej publikacjach naukowych. Stanowi ono swoiste kompendium współczesnej wiedzy o zjawisku tolerancji immunologicznej towarzyszącej chorobom nowotworowym. Przybliża również w skrócie najważniejsze rezultaty osiągniętych badań. Ale to, co zwróciło moją uwagę w sposób szczególny, to zdolność Habilitantki do przedstawiania złożonych problemów z obszaru biologii komórkowej i biologii molekularnej w sposób jasny i czytelny. Narracja w tego rodzaju opracowaniach nie jest łatwa. A tym bardziej umiejętność posługiwania się językiem polskim, w którym wiele sformułowań może w niezbyt precyzyjny sposób oddawać istotę problemu. Pani dr Małgorza-

ta Czystowska-Kuźmich wywiązała się z tego zadania w sposób znakomity, a opracowanie to, moim zdaniem, powinno być udostępnione jak najszerszemu gronu odbiorców.

Ocena metodologiczna pracy

Dobór literatury, umiejętność wykorzystania źródeł

Przechodząc do tej części opinii, należy raz jeszcze mieć na uwadze fakt, że moja ocena nie dotyczy zawartości merytorycznej oraz sposobu opracowania wyników w publikacjach tworzących cykl. Publikacje te zostały już zrecenzowane, a ukazując się w recenzowanych czasopismach o wysokich współczynnikach wpływu, musiały być wystarczająco wartościowe, aby zostać opublikowane.

Moje uwagi muszą zatem dotyczyć wyłącznie komentarza Habilitantki do ww. cyklu prac, który został zawarty w przekazanych mi materiałach.

W komentarzu tym dr n. biol. Małgorzata Czystowska-Kuźmich skupiła się w pierwszym rzędzie na omówieniu wspólnego trzonu wszystkich prac, a także nakreśleniu toku myślowego, jaki Jej towarzyszył w okresie pracy badawczej. Przekaz ten został sformułowany w sposób czytelny i obiektywny.

Poprawność formułowania problemów i hipotez (założeń badawczych)

Cykl 6 publikacji tworzących osiągnięcie naukowe w postępowaniu habilitacyjnym wynika w pewnym sensie z kontynuowania oraz poszerzania prac badawczych, które zostały zapoczątkowane w rozprawie doktorskiej Habilitantki. Choć została ona obroniona 16 lat temu, to już wtedy w centrum zainteresowania dr Małgorzaty Czystowskiej-Kuźmich znajdowało się podłoże molekularne chorób nowotworowych. Każde kolejne opracowanie - wchodzące również w skład osiągnięcia habilitacyjnego - jest w pewnym sensie odpowiedzią na wątpliwości, czy też otwarte pytania, które były stawiane we wcześniejszych publikacjach. W ten sposób sam cykl jest spójny oraz wnosi istotne z punktu widzenia nauki wartości poznawcze i praktyczne. Poszczególne problemy badawcze zostały dobrze zdefiniowane, a stawiane hipotezy badawcze są konsekwentnie weryfikowane w kolejnych etapach prac.

Trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętność ich zastosowania

Narzędzia badawcze zastosowane przez Habilitantkę są jak najbardziej poprawne. Podejmowana przez dr Małgorzatę Czystowską-Kuźmich tematyka badawcza wymagała interdyscyplinarnego podejścia do rozwiązywania stawianych problemów naukowych. Aby udzielić prawidłowych odpowiedzi na pytania należało podjąć szeroką współpracę nie tylko w zakresie współczesnej biologii molekularnej, ale również immunologii, histologii i onkologii. Połączenie tak wielu różnych specjalności świadczy o umiejętności doboru zespołu badawczego, przydzielaniu określonych zadań, korzystaniu z doświadczenia mentorów oraz poprawnej interpretacji rozbieżnych wielokrotnie wyników.

Prawidłowość układu pracy i struktury podziału treści

Nie dotyczy.

Ocena dorobku naukowego Habilitanta

Dr n. biol. Małgorzata Czystowska-Kuźmich jest autorem / współautorem 20 publikacji o łącznym wskaźniku wpływu IF > 116 oraz punktacji MEiN = 1294. Indeks Hirscha (wg bazy Web of Science) wynosi 15. Prace naukowe będące zarówno w dorobku naukowym Habilitantki oraz stanowiące przedmiot osiągnięcia naukowego były cytowane prawie 1700 razy. Wskazuje to na fakt, że dr Małgorzata Czystowska-Kuźmich publikuje informacje istotne. Każda z Jej publikacji wnosi coś istotnego do dyscypliny naukowej, jaką reprezentuje.

Powyższe parametry wskazują również na to, że osoba dr Małgorzaty Czystowskiej-Kuźmich jest rozpoznawana w środowisku naukowym. Z całą pewnością wpływa na to także rzadko spotykana mobilność naukowa, aktywna praca w międzynarodowych zespołach badawczych (przede wszystkim poza granicami naszego kraju) oraz aktywny udział w wielu projektach naukowych finansowanych w drodze konkursu (dr Małgorzata Czystowska-Kuźmich pełni rolę kierownika w takich projektach, regularnie od 2013 roku, a w Jej dorobku naukowym znajdują się obecnie 4 projekty badawcze – jeden realizowany w ramach Narodowej Agencji Wymiany Akademickiej, a pozostałe trzy finansowane przez Narodowe Centrum Nauki).

Efektom ww. aktywności jest również dbałość Habilitantki o rozwój młodej kadry naukowej.

Ocena dorobku organizacyjnego oraz popularyzującego naukę

Dorobek organizacyjny oraz popularyzujący naukę dr Małgorzaty Czystowskiej-Kuźmich jest adekwatny do Jej zatrudnienia oraz stażu pracy. Jest aktywną recenzentką oceniającą wartość naukową projektów w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym oraz Narodowym Centrum Nauki. Angażuje się również w recenzje wydawnicze.

Popularyzuje naukę nie tylko w formie konferencji, wykładów i szkoleń, ale również redagując rozdziały w monografiach.

Wniosek końcowy

Ubiegająca się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego, dr n. biol. Małgorzata Czystowska-Kuźmich posiada wybitny dorobek naukowy. Skumulowany IF oparty o wszystkie pełnotekstowe publikacje (również te, które wchodzą w skład osiągnięcia) przekracza 116 pkt., a wartość punktacji MEiN zbliża się do 1300.

Osiągnięcie naukowe pt. "Mechanizmy immunosupresji w nowotworach – rola mikropecherzyków zewnątrzkomórkowych" wnosi istotny wkład w rozwój nauki zarówno w zakresie podstawowym jak i klinicznym. Osiągnięcie jest nowatorskie, a przydatność otrzymanych wyników dla rozwoju dyscypliny może przełożyć się na wprowadzenie w najbliższych latach nowych metod leczenia.

Biorąc pod uwagę powyższe, oraz opierając się na Ustawie z dnia 20 lipca 2018 - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, stwierdzam, że przedstawione przez dr n. biol. Małgorzatę Czystowską-Kuźmich osiągnięcie naukowe na stopień doktora habilitowanego, a także dorobek naukowy i organizacyjny **stanowią podstawę do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego** w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Prof. dr hab. Michał Nowicki