



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

WYDZIAŁ BIOCHEMII, BIOFIZYKI I BIOTECHNOLOGII



Prof. dr hab. n. med. Ewa Zuba-Surma
Zakład Biologii Komórki
Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii
Uniwersytet Jagielloński
ul. Gronostajowa 7
30-387 Kraków
e-mail: ewa.zuba-surma@uj.edu.pl

Kraków, 19 stycznia 2023r.

RECENZJA

Osiągnięcia naukowego oraz pozostałego dorobku naukowego

Pani dr Małgorzaty Czystowskiej-Kuźmicz

w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Sylwetka naukowa

Pani dr Małgorzata Czystowska-Kuźmicz jest absolwentką Wydziału Wydział Matematycznego oraz Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Heinrich-Heine'a w Düsseldorfie w Niemczech, gdzie w 2001 r. uzyskała tytuł magistra biologii w specjalności biologia molekularna, a następnie w roku 2006 również stopień doktora nauk biologicznych. W swoich badaniach objętych przede wszystkim rozprawą doktorską zajmowała się molekularną charakterystyką genów związanych z nowotworami układu rozrodczego, co *de facto* rozpoczęło jej aktywność zawodową związaną z badaniami naukowymi nad molekularnymi mechanizmami towarzyszącymi rozwojowi nowotworów, którą Pani Doktor dziś nadal kontynuuje w swojej pracy naukowej prowadzonej w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym (WUM). W czasie realizacji swoich badań do rozprawy doktorskiej Pani dr M. Czystowska-Kuźmicz była zatrudniona także jako asystent naukowy Laboratorium Molekularno-Genetycznym Oddziału Położniczo-Ginekologicznego Kliniki przy Uniwersytecie Heinrich-Heine'a w Düsseldorfie, gdzie miała unikatową możliwość pracy z materiałem klinicznym od pacjentów.

Kolejnym etapem rozwoju naukowego Pani Doktor, wpisującym się w tematykę badań nad biologią i patofizjologią nowotworów, była realizacja trzyletniego stażu podoktorskiego (w latach 2006-2009) w Departamencie Patologii Uniwersytetu w Pittsburghu w USA, gdzie pracując pod kierunkiem Pani Prof. Theresy L. Whitside, Pani dr Czystowska-Kuźmicz zdobyła cenne doświadczenie w zakresie badań nad regulacją odpowiedzi immunologicznej u pacjentów z nowotworami, które dziś wykorzystuje także w swojej pracy. Warto zauważyć, że w czasie swojego stażu podoktorskiego w USA, Pani Doktor

zainteresowała się także rolą pęcherzyków zewnątrzkomórkowych (ang. *extracellular vesicles*, EVs) pochodzących z komórek nowotworowych w patogenezie rozwoju guza, w tym immunomodulacji oraz jako potencjalnych czynników diagnostycznych u pacjentów z nowotworami, co stało się obecnie jej tematem wiodącym w badaniach naukowych prowadzonych przez jej grupę w WUM, a także stanowi obszar merytoryczny, którego dotyczy jej osiągnięcie naukowe przedstawione do niniejszej oceny jako podstawa ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego, tj. osiągnięcia naukowego pt.: „*Mechanizmy immunosupresji w nowotworach - rola mikropęcherzyków zewnątrzkomórkowych*”.

Po dwuletniej przerwie w pracy naukowej związanej z urlopem macierzyńskim oraz powrocie do kraju po stażu podoktorskim, Pani Doktor dołączyła w 2013 r. do zespołu naukowego w Zakładzie Immunologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (WUM), gdzie w latach 2013-2016 pracowała jako postdok w multidyscyplinarnym programie BASTION, finansowanym w ramach 7 Programu Ramowego UE, a następnie w latach 2016-2019 kontynuowała swoje badania w ramach grantów własnych, pozyskanych z Narodowego Centrum Nauki (NCN).

Od 2019 r. Pani Doktor prowadzi swoją niezależną grupę badawczą, pracując jako adiunkt w Katedrze i Zakładzie Biochemii WUM, gdzie kontynuuje i z sukcesami rozwija tematykę badawczą dotyczącą immunomodulacyjnego działania EVs.

Dorobek naukowy Pani dr M. Czystowskiej-Kuźmich jest bardzo znaczący. Pani Doktor jest współautorem dwudziestu (20) publikacji w recenzowanych międzynarodowych czasopismach naukowych, w tym prestiżowych jak *Nature Communications*, *Clinical Cancer Research*, czy *Cell Death and Differentiation* (o łącznym współczynniku oddziaływania $IF= 116,308$ oraz 1294 pkt. MNiSW), jednego (1) rozdziału w monografii naukowej oraz ponad czterdziestu (40) wystąpień na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych. Według bazy *Web of Science* (dane z dnia 06.06.2022) jej publikacje były cytowane 1633 razy (bez autocytowań), a współczynnik Hirscha wynosi 15 ($h=15$).

Pani dr M. Czystowskiej-Kuźmich jest bardzo aktywna w realizacji własnych projektów naukowych po powrocie do Polski i dotąd kierowała lub kieruje czterema (4) grantami badawczymi, w tym trzema (3) z programu OPUS (NCN) i jednym (1) z NAWA. Co warto podkreślić, zasadniczy dorobek naukowy Pani dr M. Czystowskiej-Kuźmich pochodzi z okresu po doktoracie, kiedy realizuje badania i publikuje artykuły naukowe w obszarze badań nad pęcherzykami zewnątrzkomórkowymi (EVs) i ich udziałem w modulacji odpowiedzi układu immunologicznego w rozwoju i progresji nowotworów - co zostanie dokładniej omówione jeszcze w dalszej części recenzji.

Ocena osiągnięcia naukowego

Podstawą przedstawionego mi do oceny osiągnięcia naukowego Pani dr M. Czystowskiej-Kuźmich zatytułowanego: „*Mechanizmy immunosupresji w nowotworach - rola mikropęcherzyków zewnątrzkomórkowych*” jest cykl sześciu (6) publikacji naukowych - z czego pięć (5) stanowią prace oryginalne, a jedna (1) pracę przeglądową, które zostały opublikowane w latach 2009-2021. Sumaryczny współczynnik oddziaływania (IF) wymienionych publikacji naukowych wynosi: 43,243. Wspomniane prace zostały opublikowane w bardzo dobrych recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym o współczynnikach oddziaływania (IF) między 3,701-12,121, wśród których znajdują się także prestiżowe czasopisma z grupy Nature and Cell, tj. w: *Nature Communications* (1), *Clinical Cancer Research*, (1), *Cell Death and Differentiation* (1), *Cancer Immunology and Immunotherapy* (1) oraz *Cells* (1). Warto podkreślić, że prace te były cytowane już ponad 200 razy (221 cytowań na dzień 06.06.2022).

Na podkreślenie zasługuje fakt, że w pięciu (5) pracach wchodzących w skład osiągnięcia naukowego Habilitantki jest ona pierwszym autorem, a w jednym (1) autorem korespondującym, co świadczy niewątpliwie o znaczącym wkładzie Pani dr M. Czystowskiej-Kuźmich w merytoryczne zaplanowanie oraz wykonanie badań przedstawionych jako jej osiągnięcie naukowe, jak również w analizę i interpretację uzyskanych wyników oraz przygotowanie samych publikacji wchodzące w skład jej osiągnięcia naukowego. Wskazuje na to także udział procentowy, który Pani Doktor podaje przy każdej z publikacji.

Przedstawiony do recenzji cykl prac naukowych jest spójny tematycznie i zasadniczo dotyczy badań nad rolą pęcherzyków zewnątrzkomórkowych (EVs) wydzielanych przez komórki nowotworowe w regulacji funkcji układu odpornościowego, w tym ich udziału immunosupresji odpowiedzi przeciwnowotworowej, a także zawiera aspekty związane z istotnymi badaniami nad identyfikacją i charakteryzacją EVs pochodzenia nowotworowego oraz także nad ich potencjalną rolą diagnostyczną i terapeutyczną. Spójny aspekt merytoryczny przedstawionych prac, Habilitantka wykazała w bardzo informatywny i spójny sposób w swoim autoreferacie.

W badaniach zaprezentowanych w dwóch pierwszych publikacjach cyklu (tj.: Czystowska et al. *Cell Death Differ.* 2009;16(5):708-18 oraz Czystowska et al. *Cancer Immunol Immunother.* 2011;60(4):495-50 – publikacja 3 i 4 zgodnie ze spisem podanym na str. 4-6 autoreferatu), które Pani Doktor prowadziła jeszcze w czasie swojego stażu podoktorskiego w USA, zwróciła uwagę na zjawisko indukcji apoptozy efektorowych limfocytów T o aktywności przeciwnowotworowej przez czynniki wydzielane przez komórki nowotworowe, w tym EVs, jako jeden z mechanizmów immunosupresyjnych stosowanych przez nowotwór. W pracach tych badała m.in. molekularne mechanizmy towarzyszące apoptozie limfocytów T indukowanej przez EVs wydzielane przez komórki nowotworowe, co stanowi istotny element „ucieczki” nowotworu przed odpowiedzią immunologiczną i jeden z mechanizmów w jaki komórki nowotworowe modulują tę odpowiedź poprzez eliminację pewnych populacji komórek T o aktywności przeciwnowotworowej. W tych pionierskich badaniach, realizowanych w zespole Pani prof. T.L. Whiteside, Habilitantka nie tylko potwierdziła istoty udział nowotworowych EVs w indukcji apoptozy komórek T, ale zbadała także możliwe strategie zapobiegania temu fenomenowi, poprzez zastosowanie czynników o działaniu cytoprotekcyjnym wobec tych komórek. Wykazała m.in., że zastosowanie nowego czynnika cytokinopodobnego IRX-2 może chronić limfocyty T CD8+ przed apoptozą poprzez ingerencję w szlaki związane z indukcją apoptozy i obniżenie ekspresji genów kluczowych dla tego procesu, jak Bax i Bim. Ma to istotne znaczenie dla rozwoju nowych podejść w immunoterapii cytokinowej nowotworów i potencjalnych zastosowań czynników blokujących działanie nowotworowych EVs u pacjentów, jako czynników terapeutycznych. Znaczenie poznawcze oraz aplikacyjne w/w badań prowadzonych przez Habilitantkę oraz ich potencjał aplikacyjny potwierdza także fakt, że badania nad zastosowaniem IRX-2 w terapii nowotworów prowadzone są już w tej chwili w ramach badań klinicznych, w tym m.in. w raku głowy i szyi oraz szyjki macicy i w raku piersi.

Znaczenie kliniczne prowadzonych przez Panią Doktor badań potwierdzają także wyniki uzyskanie i przedstawione w kolejnej publikacji cyklu (Czystowska et al. *Clin Cancer Res.* 2013;19(4):889-899 - publikacja 5 zgodnie ze spisem podanym na str. 4-6 autoreferatu), wykonane na materiale klinicznym pochodzącym od 67 pacjentów z rakiem głowy i szyi o różnym stopniu zaawansowania oraz od 57 zdrowych dawców. Ze względu na doniesienia innych grup badawczych o roli receptora chemokinowego CCR7 w antyapoptotycznym działaniu względem limfocytów CD8+ oraz w regulacji istotnych funkcji tych komórek, Pani Doktor zbadała m.in. ekspresję tego receptora CCR7 na limfocytach T cytotoksycznych oraz poziom zróżnicowania i apoptozy tych limfocytów, pozyskanych z krwi obwodowej pobranych od w/w dawców. W badaniach potwierdzono, że pacjenci z nowotworami wykazują zwiększoną liczbę apoptotycznych limfocytów CD8+ w krwi obwodowej w porównaniu z osobami zdrowymi, przy czym

większość z tych limfocytów CD8+ jest CCR7 negatywna. Co więcej wykazała, że u pacjentów z rakiem głowy i szyi frakcja limfocytów CD8+CCR7+ odpornych na apoptozę jest znacząco obniżona we krwi w porównaniu z dawcami kontrolnymi, natomiast obserwuje zaobserwowano zwiększoną populację limfocytów CD8+ pamięci peryferyjnej T_{PM} i limfocytów efektorowych T_{TD}, które nie wykazują ekspresji receptora CCR7 i są wrażliwe na apoptozę indukowaną przez komórki nowotworowe. Co więcej w badaniach tych wykazano, że utrata ekspresji CCR7 na powierzchni limfocytów CD8+ w procesie ich przyspieszonego dojrzewania u pacjentów z nowotworami głowy i szyi może być ważnym markerem diagnostycznym, pozwalającym rozróżnić pacjentów nowotworowych od osób zdrowych, nawet w przypadku wczesnej fazy rozwoju nowotworu (stopień T1), co w przyszłości może mieć potencjalne istotne znaczenie diagnostyczne istotne z punktu widzenia szybkiego włączenia terapii u takich pacjentów. Świadczy to o istotnym znaczeniu badań przeprowadzonych przez Panią Doktor dla potencjalnej praktyki klinicznej.

Kontynuacją badań przedstawionych powyżej, były prace wykonane przez Habilitantkę w zespole Zakładu Immunologii WUM, do którego dołączyła po swoim powrocie do kraju, w których koncentrowała się na badaniach mechanizmów immunosupresji zależnych od EVs wydzielanych przez komórki nowotworowe (raka jajnika). Kolejna publikacja, która tego dotyczy, będąca częścią cyklu publikacyjnego Habilitantki (Czystowska-Kuzmich et al. *Nat Commun.* 2019;10(1):3000 - publikacja 1 zgodnie ze spisem podanym na str. 4-6 autoreferatu) skupia się na badaniu roli arginaz (ARG) przenoszonych przez egzosomy (tj. frakcję EVs o małych rozmiarach do 100nm) w rozwoju immunosupresji w raku jajnika, co ma związek z upośledzeniem funkcji limfocytów T na skutek rozkładu kluczowego aminokwasu L-argininy przez te enzymy. W niniejszej pracy wskazany zespół, przy istotnym udziale Pani dr M. Czystowskiej-Kuźmich, jako pierwszego autora publikacji, opisał nowy mechanizm wykorzystywany przez komórki nowotworowe w „ucieczce” spod kontroli układu odpornościowego, w którym również biorą udział nowotworowe EVs. Wykazano, że komórki raka jajnika wydzielają EVs zawierające ARG1, która jest przenoszona do limfocytów T, co skutkuje niedoborem L-argininy w tych komórkach, prowadząc do zahamowania proliferacji i aktywacji cytotoksycznych limfocytów T zwalczających nowotwór. W pracy wykazano też, że EVs wydzielane przez nowotwór zapewniają zwiększoną stabilność tego enzymu, a także ułatwiają jego dystrybucję obwodową poprzez układ chłonny i układ krążenia, co prowadzi do globalnego niedoboru L-argininy w komórkach immunokompetentnych i ogólnoustrojowej immunosupresji względem tego nowotworu. Co istotne, w badaniach przedstawionych w tej publikacji i uzyskanych przez Panią Doktor, wykazano także ważny aspekt terapeutyczny związany z potencjalnym zastosowaniem inhibitora ARG1, jako czynnika przeciwnowotworowego. Skuteczność takiego podejścia autorzy wykazali w mysim modelu raka jajnika, co w mojej ocenie otwiera możliwości dalszej optymalizacji takiego nowatorskiego podejścia w przyszłej terapii nowotworów.

Badaniom opisanym powyżej towarzyszyły także prowadzone przez habilitantkę badania w zakresie optymalizacji metod pozyskiwania i charakteryzacji EVs oraz ich frakcji z materiału klinicznego pochodzącego od pacjentów, w tym z płynów ustrojowych tych pacjentów oraz dawców kontrolnych. Wyniki tych badań zostały zaprezentowane przez Habilitantkę w jednej z prac włączonych do cyklu publikacji stanowiących oceniane tu osiągnięcie (Czystowska-Kuzmich et al. *Cells* 2021;10(12):3473 - publikacja 2 zgodnie ze spisem podanym na str. 4-6 autoreferatu). Należy wziąć pod uwagę, że opracowanie właściwych metod oceniających izolowane frakcje EVs pod względem ilościowym i jakościowym jest kluczowe dla dalszej interpretacji uzyskanych wyników z udziałem tzw. komórek targetowych, w których izolowane EVs wywołują efekt funkcjonalny. W niniejszej pracy Pani dr M. Czystowskiej-Kuźmich wraz ze swoim zespołem badawczym w WUM, zoptymalizowała metody oczyszczania oraz charakteryzacji molekularnej EVs izolowanych z popłuczyn oskrzelowo-płucnych

(BALF) oraz surowicy pacjentów z rakiem płuc, z zastosowaniem m.in. fluorescencyjnej techniki NTA (fl-NTA) umożliwiającej ocenę ilościową konkretnych subpopulacji EVs wybarwionych fluorescencyjnie. Metoda ta w rękach Pani Doktor dostarczyła miarodajnych informacji dotyczących stężenia, wielkości, dystrybucji cząstek o określonej wielkości i fenotypu molekularnego EVs w heterogennych izolatach uzyskanych z w/w płynów, w tym z uwzględnieniem subpopulacji EVs wykazujących ekspresję teraspanin CD9, CD81 i CD63. Otwiera to dalsze możliwości badań subpopulacji EVs wykazujących np. markery nowotworowe, które mogłyby się również potencjałem immunosupresyjnym. Zatem wyniki przedstawione w tej publikacji mają w mojej ocenie bardzo istotne znaczenie, gdyż mogą w przyszłości przyczynić się do jeszcze lepszego zrozumienia mechanizmów supresji komórek immunokompetentnych przez nowotworowe EVs, uwzględniając udział konkretnych subpopulacji tych pęcherzyków, co wciąż stanowi wyzwanie dla całego obszaru badań nad EVs.

Ostatnia z publikacji wchodząca w skład cyklu (Czystowska-Kuzmich et al. *Expert Opin Biol Ther.* 2021;21(2):241-258) jest publikacją przeglądową „na zaproszenie” czasopisma, w którym Pani Doktor we współpracy ze swoją poprzednią mentorką, a obecnie współpracowniczką, dokonały ważnego przeglądu dotychczasowych doniesień z badań światowych w obszarze immunosupresyjnego udziału EVs pochodzących z komórek nowotworowych oraz ich roli, jako narzędzia w diagnostyce i prognostyce chorób nowotworowych oraz ich potencjału jako markerów odpowiedzi na terapie przeciwnowotworowe. Autorki, przy istotnym udziale Habilitantki, dokonały przeglądu i podsumowania w sumie 169 prac różnych zespołów badawczych, w tym własnych, dotyczących w/w obszaru. Artykuł stanowi w mojej ocenie ważne narzędzie dla innych zespołów badawczych prowadzących swoje badania w tym obszarze.

Podsumowując, przedstawiony mi do oceny cykl publikacji naukowych stanowiący osiągnięcie naukowe Pani dr M. Czystowskiej-Kuźmich jest tematycznie spójny i zawiera interesujące od strony poznawczej oraz ważne od strony aplikacyjnej wyniki badań, w których uzyskanie Habilitantka miała udokumentowany, zasadniczy wkład. Habilitantce udało się na przestrzeni kilku ostatnich lat jej pracy badawczej w różnych ośrodkach w Polsce i za granicą, wykazać istotne znaczenie pęcherzyków zewnątrzkomórkowych (EVs) wydzielanych przez komórki nowotworowe różnego rodzaju w modulacji przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej w różnych typach nowotworów. W swoich badaniach wskazała na różne mechanizmy nowotworowych EVs skutkujące supresją odpowiedzi przeciwnowotworowej, w tym zależną od stymulacji apoptozy cytotoksycznych limfocytów T oraz obniżenia ich efektywności funkcjonalnej albo wpływu na ich dojrzewanie lub dostępność substratów metabolicznych kluczowych dla ich funkcji. Stanowi to bardzo istotny i wielokierunkowy obszar badań, a uzyskanie wyników odkrywają i rzucają światło na różne kierunki aktywności immunosupresyjnej nowotworowych EVs, co jednocześnie otwiera perspektywy potencjalnych nowych terapii antynowotworowych, które mogłyby celować w mechanizmy działania zależne od nowotworowych EVs. W mojej ocenie przedstawione do oceny osiągnięcie Pani dr M. Czystowskiej-Kuźmich jest bardzo cenne zarówno poznawczo, jak i aplikacyjnie.

Co istotne opisane osiągnięcie miało miejsce po uzyskaniu przez Panią Doktor stopnia naukowego doktora i wraz z innymi publikacjami i osiągnięciami Habilitantki potwierdza jej naukowy rozwój i progres, jako samodzielnego pracownika naukowego, uzasadniając w mojej ocenie podjęte przez nią starania o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego.

Ocena aktywności naukowej

Dorobek naukowy Pani dr M. Czystowskiej-Kuźmich stanowi dwadzieścia (20) publikacji o łącznym IF= 116,308 oraz 1294 pkt. MNiSW, opublikowanych w rozpoznawalnych, recenzowanych międzynarodowych czasopismach naukowych, w tym sześć (6) publikacji włączonych do cyklu stanowiącego jej osiągnięcie naukowe będące podstawą jej starania o stopień doktora habilitowanego. Według bazy *Web of Science* (dane z dnia 06.06.2022) jej publikacje były cytowane 1633 razy (bez autocytowań), a współczynnik Hirscha wynosi 15 ($h=15$). Jest także współautorką jednego (1) rozdziału w monografii naukowej (o liczbie punktów MNiSW: 200) oraz ponad czterdziestu (40) wystąpień na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych, w tym dwóch (2) wykładów na zaproszenie. Należy podkreślić, że Habilitantka pracując w różnych zespołach badawczych przyczyniła się do uzyskania istotnych wyników badań, które należy traktować jako nowatorskie i istotne dla rozwoju obszaru jej badań, co zostało docenione poprzez m.in. ich publikację przez takie prestiżowe czasopisma jak *Nature Communications*, *Clinical Cancer Research*, *Cell Death and Differentiation*, czy też *Cancer Research*.

Habilitantka brała także aktywny udział w projektach naukowych krajowych i międzynarodowych, w tym jako członek zespołu projektowego w sześciu (6) projektach realizowanych za granicą – tj. dwóch projektów w Niemczech (finansowanego z Niemieckiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym na Raka (Deutsche Krebshilfe) oraz w ramach Niemieckiego Projektu Badań Genomu Ludzkiego (Deutsches Humangenom-Projekt)), trzech w USA (finansowanych z NIH) oraz jednego po powrocie do kraju (projekcie BASTION z Programu Ramowego – REGPOT Unii Europejskiej). Realizowała także lub realizuje obecnie łącznie cztery (4) własne projekty naukowe, jako Kierownik tych projektów, w tym trzy (3) projekty z programu OPUS (z NCN) oraz grant EVIONA poświęcony nowoczesnym metodom izolacji i analizy zewnątrzkomórkowych pęcherzyków błonowych w ramach badań w immuno-onkologii (finansowany przez NAWA). Pani Doktor uczestniczy także w pracach zespołów ekspertów Narodowego Centrum Nauki w ocenie konkursów Opus, Preludium i Sonata.

Za swoje osiągnięcia naukowe została nagrodzona trzema wyróżnieniami, w tym dwukrotnie nagrodą Rektora WUM (w 2020 i 2021r.).

Jak wspomniałam wcześniej, należy podkreślić, że Pani Doktor odbyła dłuższy (3-letni) staż naukowy podoktorski w *Department of Pathology, University of Pittsburgh Cancer Institute (UPMC)* w USA, co znacząco przyczyniło się do rozwoju jej kariery zawodowej oraz ukierunkowana jej tematyki badawczej na obszar immunologii nowotworów i immunomodulacyjnej roli pęcherzyków zewnątrzkomórkowych), szczególnie pochodzenia nowotworowego. Obecnie to doświadczenie i nawiązane kontakty naukowe owocują dalszą jej współpracą naukową z ośrodkami w USA, a także w Niemczech, UK, Litwie i Japonii. Prowadziła także współpracę z innymi zespołami, obejmującą zarówno badania podstawowe, jak i prace laboratoryjne związane z przygotowaniem badań klinicznych.

Pani Doktor podejmuje także współpracę z sektorem gospodarczym, w tym firmami z sektora Biotech, w szczególności w obszarze biotechnologii.

Reasumując, całościowy dorobek naukowy Pani dr M. Czystowskiej-Kuźmich jest znaczący i wskazuje, że jest ona samodzielnym i dojrzałym pracownikiem naukowym, aktywnie doskonalącym swoje kompetencje naukowe, rozwijającym współpracę z innymi grupami badawczymi oraz firmami w kraju i za granicą, potrafiącym także pozyskiwać środki na własne badania oraz zespołu, którym kieruje. Dorobek Pani dr M. Czystowskiej-Kuźmich w mojej ocenie uzasadnia jej wniosek o ubieganie się o stopień doktora habilitowanego, stanowiącego potwierdzenie samodzielności naukowej badacza.

Opinia o dorobku dydaktycznym i organizacyjnym i innych osiągnięciach

Pani dr M. Czystowskiej-Kuźmich jest promotorem pomocniczym w dwóch (2) przewodach doktorskich, gdzie Doktoranci pozostający pod jej opieką realizują prace badawcze ściśle związane z tematyką zespołu, którym kieruje Pani Doktor.

Była także promotorem pomocniczym dwóch (2) prac magisterskich realizowanych przez studentów innych uczelni (SGGW, PW Warszawa). Obecnie opiekuje się studentami WUM i spoza WUM, którzy wykonują swoje prace w ramach prowadzonych przez nią projektów. Prowadzi także zaproszone wykłady o charakterze szkoleniowym i dydaktycznym dedykowane studentom (np. organizowany przez UM w Lublinie w ramach projektu HQMedEd).

Pani Doktor wspiera także młodych badaczy z jej zespołu w ich rozwoju naukowym i pozyskiwaniu projektów dla młodych naukowców, w tym w ramach programów Preludium (NCN) i „Perły Nauki”.

Jeśli chodzi o aktywność organizacyjną, Pani dr M. Czystowskiej-Kuźmich w latach 2006-2010 była członkiem *International Society of Biological Therapy of Cancer (iSBTc)* oraz *American Association for Cancer Research*, a obecnie jest członkiem *International Society for Extracellular Vesicles (ISEV)* oraz Polskiego Towarzystwa Badań nad Pęcherzykami Zewnątrzkomórkowymi (PSEV). Pełni także rolę recenzenta grantów w NCN oraz publikacji naukowych dla następujących czasopism: *International Journal of Molecular Science, Cells, Journal of Personalized Medicine, Biomedicines*. Była także redaktorem specjalnego wydania (Special Issue) *Journal of Personalized Medicine* pt.: "Cancer-Induced Immunosuppressive Mechanism". Pani Doktor angażuje się także w organizację konferencji i warsztatów, w tym w ramach projektu EVIONA-NAWA była głównym organizatorem międzynarodowej konferencji pt.: „*Extracellular vesicles in immuno-oncology, medical diagnostics and therapy*” oraz połączonych z nią warsztatów dla młodych badaczy pt. "Novel methods of extracellular vesicles isolation" – organizowanych w dniach 30.-31.05.2022 w Warszawie. Prowadzi także stronę internetową związaną z projektem.

Reasumując, przedstawiona we wniosku aktywność Habilitantki w obszarach dydaktycznym, organizacyjnym oraz propagującym naukę, jest w mojej ocenie wystarczająca dla kandydata ubiegającego się stopień doktora habilitowanego i z pewnością biorąc pod uwagę aktywność naukową Pani Doktor będzie corocznie zwiększać się we wszystkich w/w polach aktywności nauczyciela akademickiego.

Podsumowanie

Podsumowując, dorobek naukowy, jak i osiągnięcie naukowe Pani dr Małgorzaty Czystowskiej-Kuźmich będące podstawą jej postępowania habilitacyjnego, oceniam bardzo wysoko. Badania Habilitantki wniosły szereg oryginalnych i istotnych wyników opisujących działanie pęcherzyków zewnątrzkomórkowych pochodzących z komórek nowotworowych w modulowaniu przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej, co nie tylko wzbogaca naszą wiedzę w tym obszarze, ale także stwarza możliwości aplikacyjne. Moja pozytywna opinia dotyczy również jej dotychczasowego dorobku dydaktycznego oraz organizacyjnego.

W mojej ocenie, osiągnięcia Pani dr Małgorzaty Czystowskiej-Kuźmich, w tym osiągnięcie naukowe będące podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego w pełni spełniają wymagania zawarte w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. (z późn. zm.) stawiane kandydatom w postępowaniu o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Signed by /
Podpisano przez:

Ewa Katarzyna
Zuba-Surma

Date / Data:
2023-02-04 18:38