



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

KATEDRA BIOTECHNOLOGII MEDYCZNEJ
ZAKŁAD IMMUNOLOGII NOWOTWORÓW

ul. Garbary 15
61-866 Poznań

tel. 061 8850665
fax 061 8528502

Dział Obsługi Rady ds. Nauki i Doktorantów
WPŁYNĘŁO

22.02.2023

RND/RDNM-5920-H14/22/13/22/23

Poznań, dn. 18 lutego 2023 r.

OCENA

Osiągnięcia naukowego oraz aktywności naukowej dr n. biol. Małgorzaty Czystowskiej-Kuźmich w postępowaniu prowadzonym przez Warszawski Uniwersytet Medyczny w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne,.

Dr n. biol. **Małgorzata Czystowska-Kuźmich** jest absolwentką Wydziału Matematycznego oraz Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Heinrich-Heine Dusseldorf, w Dusseldorfie, Niemcy. W 2001 r. uzyskała tytuł zawodowy magistra biologii, specjalność biologia molekularna na podstawie pracy magisterskiej pt.: „*Funkcja heptahelikalnego receptora HC110-R z pasożytniczego nicienia Haemonchus contortus*”. Stopień naukowy doktora nauk biologicznych (magna cum laude) uzyskała w tej samej jednostce w 2006 roku na podstawie pracy doktorskiej pt.: „*Molecular characterization of tumor-associated genes in gynaecological tumors*”.

Obecnie (od roku 2019) zatrudniona jest na stanowisku Adiunkta naukowego w Katedrze i Zakładzie Biochemii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Od roku 2013 w powyższej Katedrze odbyła staż podoktorski w ramach programu BASTION, a w latach 2016 – 2019 jako kierownik projektów badawczych finansowanych przez NCN. W latach 2006-2009 odbyła staż podoktorski w Dept. of Pathology, University of Pittsburgh Cancer Institute, Pennsylvania, USA. W latach 2001 – 2006 była doktorantką w Laboratorium Molekularno-Genetycznym, Uniwersytetu Meinrich-Heine w Dusseldorfie, Niemcy.

Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe zatytułowane pt.: „*Mechanizmy immunosupresji w nowotworach – rola mikropęcherzyków zewnątrzkomórkowych*” Kandydatka przedstawiła w formie cyklu sześciu tematycznie powiązanych publikacji, wydanych w pismach o zasięgu międzynarodowym (m.inn. Nat. Commun, Cell Death Differ, Clin. Cancer Res). Pięć publikacji to prace oryginalne i jedna przeglądowa. Kandydatka była pierwszym autorem w pięciu publikacjach i ostatnim w jednej, jednocześnie jako autor korespondencyjny. Łączny IF = 43,243, (zakres 3.701 – 12,121). Publikacje ukazały się drukiem w latach 2009 - 2021. Sumaryczna liczba cytowań publikacji przedstawionych w osiągnięciu, w dniu 6.06.2022 (Scopus) wynosiła: 221.

Tematyka osiągnięcia naukowego jest bardzo aktualna, zarówno pod względem wartości naukowo-poznawczych jak i aplikacyjnych w przełomowej erze immunoterapii nowotworów. Autorka uczestniczyła w pionierskich badaniach m.inn. prowadzonych w laboratoriach odkrywcy mikropęcherzyków zewnątrzkomórkowych (EVs), Prof. Theresy Whiteside w USA, które kontynuowała w Polsce. Dla potrzeb przedstawienia swojego osiągnięcia Kandydatka koncentruje się wielopoziomowo na analizach mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za immunosupresję limfocytów T, szczególnie ich apoptozy wzbudzonej przez EVs w modelu oceny skuteczności immunoterapii cytokinowej *in vitro*. Od czasu odkrycia EVs wydzielanych przez komórki nowotworowe czy komórki mikrośrodowiska guza w tym immunologiczne, trwają intensywne badania nad ich rolą w procesie nowotworzenia oraz ewentualnego wykorzystania terapeutycznego. W związku z powyższym Autorka analizuje potencjał diagnostyczny i prognostyczny profilu immunologicznego i apoptozy limfocytów T CD8+ *in vivo* u osób zdrowych i obciążonych chorobą nowotworową, szczególnie nowotworami głowy i szyi. Naturalną konsekwencją ww. badań jest ocena czy biologicznie czynny immuno-terapeutyk utworzony na bazie cytokin (IRX-2) będzie w stanie ochronić limfocyty T przed apoptozą indukowaną przez raka głowy i szyi *in vitro*. Potwierdzono powyższą hipotezę oraz poznano mechanizmy molekularne za to odpowiedzialne *in vivo*. Z kolei badania kontynuowano w raku jajnika, który charakteryzuje się wysoką immunosupresją mikrośrodowiska guza co wiąże się z EVs. Ostatnio zainteresowanie budzi edycja metabolizmu aminokwasów w mikrośrodowisku guza. Komórki nowotworowe wydzielają enzymy np. arginazę, która pośrednio

powoduje zablokowanie aktywności limfocytów T. Badania Kandydatki wykazały związek wysokiej ekspresji arginazy w komórkach raka jajnika oraz w EVs w komórkach hodowanych *in vitro*. Ponadto, wykazano obecność EVs zawierających argininę 1 w płynie otrzewnowym oraz osoczu chorych na raka jajnika. Wykazano więc, że aktywność argininy 1 ma znaczenie kliniczne i może stanowić marker przeżycia chorych. W związku z tym usprawniono metody analizy EVs i zastosowano metodę śledzenia cząstek (Nanoparticle tracking analysis, NTA), którą użyto do badań w różnych płynach biologicznych jak, osocze czy płyny oskrzelowo-pęcherzykowe (BALF). Z kolei podjęto próbę kompleksowej charakterystyki populacji EVs pod kątem obecności tetraspanin.

We wszystkich przedstawionych publikacjach Kandydatka była pomysłodawczynią (koncepcja badań), opracowała metodologię, prowadziła analizy laboratoryjne, ocenę wyników oraz pomagała w opracowaniu danych, przeprowadzeniu analiz wyników oraz przygotowaniu manuskryptów. Procentowy udział wg Kandydatki w poszczególnych publikacjach to kolejno: 1) 60%, 2) 30%, 3) 70%, 4) 70%, 5) 60%.

Oceniam osiągnięcie naukowe Dr M. Czystowskiej-Kuźmich za wysoce pozytywne, ponad standardowe o wysokim prawdopodobieństwie wdrożenia w medycynie, szczególnie immuno-onkologii.

Ocena dorobku naukowego

Dorobek naukowy dr n. biol. Małgorzaty Czystowskiej-Kuźmich obejmuje poza osiągnięciem naukowym łącznie 14 publikacji, w tym 9 oryginalnych i 5 przeglądowych. Wśród prac oryginalnych Kandydatka jest pierwszym autorem jednej publikacji, drugim autorem trzech publikacji, trzecim trzech publikacji i czwartym dwóch. Wśród prac przeglądowych Kandydatka jest drugim autorem w dwóch i trzecim w trzech publikacjach. Łączny IF (wraz z osiągnięciem) wynosi **116,308**, a wartość MEiN wynosi **1294** punkty. Ponadto, kandydatka jest współautorem rozdziału w książce wydanej przez Academic Press, London 2020 oraz 34 doniesień zjazdowych, głównie zagranicznych. Streszczenia opublikowano w wiodących pismach onkologicznych. Liczba **cytowań publikacji wynosi 1633** (bez autocytowań), **index H = 15** (Web of Science Core Collection). Dorobek naukowy kandydatki jest istotnie wyższy po doktoracie niż przed obroną pracy doktorskiej. Powyższe prace badawcze dotyczyły: (i)

Roli szlaku sygnałowego związanego z receptorem TLR4 w progresji i rozwoju chemoodporności guzów litych (2 publikacje); (ii) Znaczenia limfocytów T regulatorowych w immuno-onkologii (4 publikacje); (iii) Udziału mikropęcherzyków zewnątrzkomórkowych w mechanizmach immunosupresji w różnych typach nowotworów (2 publikacje); (iv) Opracowania nowych metod immunoterapii nowotworów na bazie szczepionek (jedna publikacja).

Pozostałe osiągnięcia Kandydatki to współwynalazca w patencie międzynarodowym pt. Method of increasing immunological effect.

Dr Czystowska aktywnie uczestniczyła w realizacji grantów naukowych w tym w jako kierownik projektów (NCN: OPUS 21, OPUS 14, OPUS 6), NAWA-Program Akademicki Partnerstwa Międzynarodowe (grant EVIONA). Dotychczas pozyskane przez kandydatkę fundusze na prowadzenie badań naukowych sięgają sumy ok 7 mln PLN.

Osiągnięcia organizacyjne, propagujące naukę i edukacyjne w dziedzinie nauk medycznych

Habilitantka była zaangażowana w procesach edukacyjnych, popularyzatorskich i organizacyjnych.

Była opiekunem naukowym i promotorem pomocniczym 2 prac magisterskich oraz obecnie 2 doktoratów.

Jest współautorką recenzowanej monografii pt. Autophagy in Immune Response. Impact on Cancer Immunotherapy. Była wykładowcą projektu HQMedEd – High Quality Medical Education współfinansowanego przez Unię Europejską.

Kandydatka uczestniczyła w zespołach oceniających wnioski o finansowanie badań naukowych takich jak: Narodowe Centrum Nauki: w konkursach: OPUS, PRELUDIUM czy SONATA

Członkostwo w organizacjach naukowych, komitetach redakcyjnych i organizacji konferencji naukowych.

- 1) W latach 2006-2010 była członkiem International Society of Biological Therapy of Cancer oraz American Association for Cancer Research (AACR associated member)
- 2) Od 2020 r. jest członkiem International Society for Extracellular Vesicles (ISEV)

- 3) Członek od 2022 r. Polskiego Towarzystwa Badań nad Pęcherzykami Zewnątrzkomórkowymi (PSEV).
- 4) Była redaktorem specjalnego wydania (Special Issue) Journal of Personalized Medicine pt.: Cancer-Induced Immunosuppressive Mechanism.
- 5) Prowadzi stronę internetową- informacyjną dotyczącą prowadzonych badań naukowych: <https://eviona.wum.edu.pl>
- 6) Wraz z dr B. Pyrzyńską była głównym organizatorem międzynarodowej konferencji: Extracellular vesicles in immuno-oncology, diagnostics and therapy
- 7) Była współorganizatorem międzynarodowych warsztatów dla młodych badaczy „Novel methods of extracellular vesicles isolation” (2022)

Dr M. Czystowska zapraszana była do recenzji publikacji zgłoszonych do druku w renomowanych pismach naukowych, takich jak: International Journal of Molecular Sciences, Journal of Personalized Medicine, Biomedicines.

Stáže i współpraca z instytucjami naukowymi lub artystycznymi, w tym zagranicznych

Kandydatka legitymuje się szeroko rozumianą współpracą z wieloma zagranicznymi jednostkami naukowymi, które obejmują: Uniwersytet w Pittsburgu (prof. Theresa Whiteside), Uniwersytet w Pensylwanii (prof. Wei Guo, prof. Serge Fuchs), Kings College London (prof. Tony Ng), Uniwersytet Duisburg-Essen (prof. Bernd Giebel), Litewski Uniwersytet Nauk o Zdrowiu (LSMU) (Prof. Romaldas Maciulaitis), Uniwersytet Techniczny w Kownie (KTU) (prof. Renaldas Urniezius), Uniwersytet Kumamoto w Japonii (prof. Ryuichi Nishinakamura) z oraz z litewskimi firmami start-up w dziedzinie biotechnologii (Kelifarma, Cumulatis).

Nagrody i wyróżnienia:

Działania dydaktyczne i naukowe Dr M. Czystowskiej-Kuźmich były wielokrotnie nagradzane, m.inn: Nagroda Dydaktyczna Indywidualna III Stopnia Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (2021); nominacja do nagrody Naukowiec Przyszłości 2021 w kategorii: Nauka dla lepszego życia w przyszłości (Centrum Inteligentnego Rozwoju); Nagroda Naukowa zespołowa I Stopnia Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (2020)

Wnioski końcowe

Osiągnięcie naukowe kandydatki jest nowatorskie, oryginalne i bardzo aktualne. Całkowity dorobek naukowy jest znaczący. Działalność dydaktyczna jest ponad przeciętną. Działania propagujące naukę są imponujące. **Dr Małgorzata Czystowska-Kuźmich spełnia wszystkie kryteria odpowiadające wymaganiom określonym w art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz. U. 2018 poz. 1668 z późn. zm.) do nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne. Wnioskuje więc o nadanie stopnia dr habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne Pani dr n. biol. Małgorzacie Czystowskiej-Kuźmich.**

prof. dr hab. n. med. Andrzej Mackiewicz