

Warszawa, 5 marca 2019

Ocena dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego w postępowaniu habilitacyjnym w dziedzinie nauk medycznych, w dyscyplinie medycyna- "Cykl publikacji dotyczących radiobiologicznych mechanizmów i klinicznych skutków ubocznych radioterapii nowotworów"- dr nauk medycznych Doroty Gabryś, adiunkta Zakładu Radioterapii, Centrum Onkologii- Instytut im. Marii Skłodowskiej Curie, Oddział w Gliwicach.

Oceny dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego w postępowaniu habilitacyjnym dokonano na podstawie dostarczonych dokumentów: autoreferatu (w języku polskim i angielskim), wykazu opublikowanych prac naukowych lub twórczych prac zawodowych oraz informacji o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki wchodzących w skład "osiągnięcia naukowego", oświadczeń współautorów, analizy bibliometrycznej przygotowanej przez Bibliotekę Główną AGH w Krakowie (płyta CD) oraz kopii prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego i kopii dyplomów.

1. Dane biograficzne.

Dr n. med. Dorota Gabryś ukończyła Wydział Lekarski Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach w czerwcu 2000 roku. W 2002 roku uzyskała tytuł Master of Science w dziedzinie Radiobiologii, który został nadany przez University College of London and Gray Cancer Institute w Northwood, Middlesex (Wielka Brytania). W 2004 roku uzyskała uchwałą Rady Naukowej Centrum Onkologii- Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w

Warszawie tytuł doktora nauk medycznych broniąc dysertacji: "Wpływ promieniowania jonizującego na cytoszkielet komórek śródbłónka w powiązaniu ze zmianą przepuszczalności pomiędzy komórkami", którą przygotowała pod opieką doc. dr hab. n. med. Rafała Tarnawskiego. W 2008 roku Habilitantka uzyskała tytuł specjalisty w dziedzinie radioterapii onkologicznej.

Swoją pracę zawodową lekarza dr Gabryś rozpoczęła w Zakładzie Radioterapii, Centrum Onkologii- Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, oddział w Gliwicach, gdzie jest zatrudniona do dziś na stanowisku adiunkta. W latach 2002-2003 brała udział w badaniach Grupy Mikrokrażenia Guzów w Gray Cancer Institute w Northwood, Middlesex. W 2005 roku dr Gabryś była zatrudniona na stanowisku badacza naukowego w projekcie Biocare work package 3 w Klinice Radioterapii Onkologicznej, Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu w Dreźnie będąc równocześnie zatrudnioną w centrum PET Dresden-Rossendorf Research Center.

2. Działalność naukowa i dydaktyczna.

Ocena rozprawy habilitacyjnej

Rozprawa habilitacyjna dr n. med. Doroty Gabryś obejmuje cykl pięciu publikacji badań oryginalnych, jednej pracy przeglądowej oraz jednego rozdziału podręcznika o łącznej IF=19,88 i KBN/MNiSW= 158, spośród których w trzech Habilitantka jest pierwszym autorem. Publikacje składające się na "osiągnięcie naukowe" zostały opublikowane w latach 2007-2018 a swój udział Habilitantka określiła na: od 40 (dwie prace) do 90% (jedna praca). Zgodnie z art. 18a ust. 5 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach, i tytule w zakresie sztuki zgłoszone prace zostały opublikowane czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR): Strahlenther Onkol (IF 2,459, 3,005), Acta Biochim Pol (IF 1,491), J Radiat Oncol Biol Phys (IF 4,290), Radiotherapy and Oncology (IF 5,58), Clinical Oncology (IF 3,055) i CRC Press.

Dodatkowo wyniki prac zostały przedstawione w formie 28 prezentacji ustnych na 19 międzynarodowych i 9 krajowych konferencjach naukowych.

Współczesna radioterapia koncentruje się wykorzystywaniu skupionej wiązki promieniowania w tarczowym obszarze guza nowotworowego z gwałtownym gradientem dawki w obszarze sąsiadujących zdrowych tkanek (GTV- *gross tumor volume* CTV- *clinical target volume*, PTV- *planning target volume*). Potencjalnie istnieje możliwość zastosowania dawki całkowitej odpowiadającej 90% prawdopodobieństwu miejscowego wyleczenia. Wybór dawki całkowitej jest jednak formą kompromisu między potencjalnym wyleczeniem a ryzykiem wystąpienia poważnych, późnych powikłań popromiennych w zdrowych tkankach. Prawdopodobieństwo wyleczenia można określić w oparciu o obserwację chorego (do 5 lat po terapii). Natomiast późne odczyny popromienne mogą rozwijać się wiele lat później, a ocena częstotliwości ich występowania jest jedynie estymowana w oparciu o obserwacje empiryczne. Niezmiernie istotna jest analiza mechanizmów powstania późnych odczynów popromiennych w narządach zdrowych dla określenia ryzyka ich powstania, czym zajmuje się Habilitantka. Szczególnie interesująca jest analiza zmian popromiennych w układzie sercowo-naczyniowym, które mogą rozwijać się po latach a ich etiologia często nie jest wiązana z prowadzonym procesem terapeutycznym.

Publikacje *Heart irradiation reduces microvascular density and accumulation of HSPA1 in mice*. Walaszczyk A, Szoltysek K, Jelonek K, Polańska J, Dörr W, Haagen J, Widlak P, Gabrys D. *Strahlenther Onkol.* 2018 Mar;194(3):235-24; oraz *Cardiac endothelial cells isolated from mouse heart - a novel model for radiobiology*. Jelonek K, Walaszczyk A, Gabrys D, Pietrowska M, Kanthou C, Widlak P. *Acta Biochim Pol.* 2011;58(3):397-404 stanowią podsumowanie badania CARDIORISK EURTOM i projektu NN402685640, w których Habilitantka brała udział. W pierwszej pracy analizowano długotrwałe efekty promieniowania na serce. Po przygotowaniu modelu laboratoryjnego oceniano zmiany w sercu do 60 tygodni od napromienienia w zależności od dawki. W pracy z 2011 roku Habilitantka izolowała komórki śródbłoka serca modelu laboratoryjnego (wcześniej izolowano głównie komórki śródbłoka aorty, żyły

pępowinowej lub węzłów chłonnych). Opracowany model pozwalał na wyizolowanie komórek śródbłonka serca przed i po radioterapii. W badaniach stwierdzono zależność od dawki promieniowania tworzenie histonu fosforylowanej postaci H2AX i nie stwierdzano wzrostu apoptozy. Stwierdzono również po napromienieniu zwiększoną ekspresję cząstek adhezyjnych Vcam1 i Sel-E oraz białka szoku cieplnego HSPA1. Obserwowane zmiany interpretowano jako cytotoksyczny i kardi toksyczny wpływ promieniowania na komórki śródbłonka serca.

W publikacji *Radiation effects on the cytoskeleton of endothelial cells and endothelial monolayer permeability*. Gabrys D, Greco O, Patel G, Prise KM, Tozer GM, Kanthou C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Dec 1;69(5):1553-62; Habilitantka analizowała proces reorganizacji cytoskieletu ludzkich komórek śródbłonka naczyniowego (HUVEC oraz DMEC) w konsekwencji poddania go promieniowaniu jonizującemu. Promieniowanie jonizujące spowodowało powstanie aktywnych włókien naprężeniowych oraz redystrybucję i rozdzielenie VE-kadheryn w komórkach DMEC. Habilitantka uznała, że obserwowaną martwicę tkanek (późny odczyn popromienny) jest efektem powstałym w wyniku niedokrwienia tkanki wywołanego popromiennym uszkodzeniem sieci naczyniowej. Podanie simwastatyny (inhibitora RHO A i Y-27632) zahamowało kaskadę wskazanych procesów. Wskazana publikacja uzyskała nagrodę Young Investigator Award na konferencji Association for Radiation Research Scientific Meeting w Oxfordzie (2003) oraz pierwszą nagrodę Polskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej podczas Young Scientist Forum Session na International Scientific Conference: Current Achievements in Oncology w Poznaniu (2003) oraz Trzecią nagrodę Dyrektora Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie (2008).

W kolejnej publikacji *Effects of lovastatin alone or combined with irradiation on tumor cells in vitro and in vivo*. Gabrys D, Dörfler A, Yaromina A, Hessel F, Krause M, Oertel R, Baumann M. *Strahlenther Onkol*. 2008 Jan;184(1):48-53; Habilitantka analizowała wpływ statyn in vivo promieniowrażliwość i efekt biologiczny ich wykorzystania. Badania zostały przeprowadzone na Uniwersytecie Carla Gustawa Carusa w Dreźnie. Habilitantka wykazała hamujący wpływ lowastatyny w skojarzeniu z promieniowaniem jonizującym na proliferację i zdolność rozrodczą komórek FaDu i U87MG. Lowastatyna

indukowała wzrost ekspresji białka p21^{WAF1} prowadząc do bloku w fazie G₁. Uzyskane wyniki sugerują, że statyny wykazują ochronny efekt w tkankach zdrowych nie obniżając efektu cytotoksycznego promieniowania w nowotworze.

W publikacji *Dosimetric comparison of liver tumour radiotherapy in all respiratory phases and in one phase using 4DCT*. Gabryś D, Kulik R, Trela K, Ślosarek K. *Radiother Oncol*. 2011 Sep;100(3):360-4; Habilitantka rozszerzyła zakres swoich badań o aspekty klinicznych i technicznych możliwości ograniczenia skutków ubocznych radioterapii. Stosując technikę 4D-CRT oceniała możliwość obniżenia dawki w zdrowych tkankach. Wskazana praca uzyskała nagrodę ESTRO Accuray Clinical Award na kongresie ESTRO w Londynie (2011).

W publikacjach *The Principles and Practice of Re-irradiation in Clinical Oncology: An Overview*. Dörr W, Gabryś D. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2018 Feb;30(2):67-72 (review); i *Retreatment tolerance of normal tissues*. Dörr W, Steward F, Gabryś D. *Basic clinical radiobiology*. 5th ed, Joiner M, van der Kogel A, 2018 CRC Press (23 rozdział w monografii); Habilitantka identyfikowała skutki uboczne radioterapii. Wynik badań sugerują zasadność stosowania radioterapii hiperfrakcjonowanej. Równocześnie dla guzów małych zastosowanie hipofrakcjonowanej techniki stereotaktycznej stwarza ponad 90% szansę na miejscowe wyleczenie.

W przedstawionej serii oryginalnych i monotematycznych prac stanowiących rozprawę habilitacyjną Habilitantka jasno sprecyzowała cele badań, opracowała materiał, metodologię i wyniki wyciągając adekwatne wnioski. Przedstawione prace wchodzące w skład "osiągnięcia naukowego" stanowią spójną całość, są dobrze zaplanowane, wykonane z zastosowaniem nowoczesnych metod badawczych a otrzymane wyniki i wnioski są oryginalne i praktyczne, będąc inspiracją do dalszych badań. Prezentowany dorobek naukowy włączony do "osiągnięcia naukowego" zarówno pod względem jakościowym jak i ilościowym uważam za znaczący i w pełni wystarczający do starania się o stopień doktora habilitowanego.

Ocena dorobku naukowego wyłączonego z "osiągnięcia naukowego"

Dorobek naukowy dr Doroty Gabrys składa się z 30 (23 prac poza wskazanymi "osiągnięciami naukowymi") prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach, w tym 28 po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Sumaryczny IF to 38,034 z czego po doktoracie 34,278. Wskaźnik $h=7$, liczba cytowań 395 (dane według Web of Science z 26 września 2018 roku). Uzupełnieniem dorobku Habilitantki są 135 prace prezentowane na 55 krajowych i 80 międzynarodowych konferencjach.

Dorobek naukowy Habilitantki jest spójny i systematycznie rozwijany. Głównymi rejonami zainteresowania i badań Habilitantki jest tematyka konturowania obszarów tarczowych podczas planowania radioterapii. Wyniki badań Habilitantki zostały zawarte w zaleceniach ESTRO (*ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1*. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Sola AB, Kirova YM, Pignol JP, Remouchamps V, Verhoeven K, Weltens C, Arenas M, Gabrys D, Kopek N, Krause M, Lundstedt D, Marinko T, Montero A, Yarnold J, Poortmans P. *Radiother Oncol.* 2016 Jan;118(1):205-8; *ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer*. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Biete Sola A, Kirova YM, Pignol JP, Remouchamps V, Verhoeven K, Weltens C, Arenas M, Gabrys D, Kopek N, Krause M, Lundstedt D, Marinko T, Montero A, Yarnold J, Poortmans P. *Radiother Oncol.* 2015 Jan;114(1):3-10). Równolegle Habilitantka optymalizuje techniki napromieniania pacjentek z rakiem piersi (zastosowanie IMRT-SIB w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi). Kolejna grupa badań jest poświęcona porównaniu technik napromieniania na brzuchu i na plecach pacjentek z rakiem piersi. Wspólnie z ośrodkiem w Kielcach zespół Habilitantki analizował i opisał zmiany ultrastrukturalne hepatocytów oraz zmiany biochemiczne powstałe w obrębie wątroby po napromienianiu serca (*Changes in activity and structure of lysosomes from liver of mouse irradiated in vivo*. Wieczorek A, Lysek-Gladysinska M, Walaszczyk A, Jelonek K, Smolarz M, Pietrowska M, Gabrys D, Kulik R, Widlak P. *Int J Radiat Biol.* 2018 May;94(5):443-453; *Long-term effects of low-dose mouse liver irradiation involve ultrastructural and biochemical changes in hepatocytes that depend*

on lipid metabolism. Lysek-Gladysinska M, Wieczorek A, Walaszczyk A, Jelonek K, Jozwik A, Pietrowska M, Dörr W, Gabrys D, Widlak P. *Radiat Environ Biophys*. 2018 May;57(2):123-132). W projekcie grantowym Habilitantka oceniała kardiotoksyczność po leczeniu onkologicznym chorych z lewostronnym rakiem piersi nie stwierdzając znamiennych zmian w sercu u pacjentów leczonych w skojarzeniu z antracyklinami. Dalsze prace Habilitantki nad planowaniem napromieniania w oparciu o fazę oddechową pozwoliły na poprawienie rozkładu dawki w obrębie narządów krytycznych podczas napromieniania nowotworów płuc. Zastosowanie stereotaktycznej radioterapii ablacyjnej to kolejne projekty wdrożeniowe Habilitantki.

Habilitantka w latach 2005-2011 była wykonawcą jednego projektu naukowo-badawczego (Biocare), kierownikiem części polskiej jednego projektu (CARDIORISK) i kierownikiem jednego projektu (N402 6856 40).

Działalność naukowa Habilitantki była uhonorowana czterema pierwszymi miejscami za prezentacje ustne na konferencjach naukowych. Habilitantka uzyskała również sześć grantów, dzięki czemu mogła uczestniczyć w konferencjach naukowych. Habilitantka otrzymała trzecią nagrodę Dyrektora Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej Curie za opublikowanie pracy naukowej we współpracy z innymi ośrodkami (2008).

3. Ocena dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego i współpracy międzynarodowej.

Habilitantka prowadzi zajęcia dydaktyczne w języku angielskim (ćwiczenia i wykłady) dla specjalistów lekarzy radioterapeutów, fizyków medycznych i techników na terenie Centrum Onkologii w Gliwicach (od 2010 roku). Habilitantka prowadziła wykłady na kursach organizowanych przez ESTRO i CMKP (od 2009 roku). Równolegle Habilitantka prowadzi zajęcia w języku polskim ze studentami VI roku medycyny Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w ramach zajęć z onkologii oraz ze studentami Uniwersytetu Śląskiego dla studentów fizyki. Dr Gabrys przewodniczyła dziesięciu sesjom podczas konferencji międzynarodowych, współorganizując siedem konferencji.

Habilitationka była opiekunem dwóch specjalizantów (jeden ukończył szkolenie, drugi jest w trakcie).

Dr Gabryś była opiekunką naukową dwóch doktorantów:

- Karola Jelonka, "Sercowe komórki śródbłonkowe jako model do badania kardiotoxyczności efektów promieniowania jonizującego", promotor: prof. Piotr Wiślak,
- Anny Walaszczk, " Uszkodzenia komórek i tkanek indukowane przez promieniowanie jonizujące w sercu myszy", promotor: prof. Piotr Wiślak.

Habilitationka odbyła dziewięć staży naukowo-szkoleniowych w Europie i Ameryce Północnej, w tym jeden staż dwunastomiesięczny w Niemczech.

Efektom międzynarodowego uznania dorobku dr Gabryś jest fakt, że była recenzentem 31 publikacji dla czasopism z Listy Filadelfijskiej i jest recenzentem streszczeń nadsyłanych na coroczną konferencję ESTRO. Habilitationka jest głównym recenzentem Komisji Bioetycznej przy Centrum Onkologii-Instytut, Oddziale w Gliwicach, gdzie recenzowała cztery projekty badawcze.

Dr Dorota Gabryś jest członkiem Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, członkiem zarządu Polskiego Towarzystwa Onkologii oraz członkiem komisji SAG for Clinical Radiotherapy Europejskiego Towarzystwa Radioterapii i Onkologii (ESTRO).

4. Podsumowanie i wniosek końcowy

Reasumując chciałbym stwierdzić, że dr Dorota Gabryś ma szeroki, wartościowy i oryginalny dorobek naukowy w zakresie radioterapii. Habilitationka jest dojrzałym naukowcem, przygotowanym do samodzielnego wykonywania zadań badawczych. Habilitationka jest znana w środowisku medycznym polskim i międzynarodowym. W swoim dorobku naukowym Habilitationka wykazała się umiejętnością stawiania hipotez badawczych, wykorzystania nowoczesnych technik badawczych oraz determinacją dla

realizacji postawionych sobie celów. Całokształt dorobku naukowego, dorobek dydaktyczny i popularyzatorski współpraca międzynarodowa spełniają wymagania art. 18a ust. 5 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach, i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2017r, poz. 1789) w związku z art 179 ust. 2 ustawy z dnia 3 lipca 2018 roku.

Po przeanalizowaniu wskazanych osiągnięć Habilitantki mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie wniosek o dopuszczenie dr n. med. Doroty Gabrys do dalszych etapów postępowania kwalifikacyjnego o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych.

KIEROWNIK
Kliniki Nowotworów Układu Nerwowego
Centrum Onkologii-Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
[Signature]
Dr hab. n. med. Prof. nadzw. CO-I
Tomasz Mandat