

Prof. dr hab. n. med. Sergiusz Nawrocki

Kierownik Katedry Onkologii

Wydział Lekarski, Collegium Medicum

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski

Katedra Onkologii i Radioterapii

Śląski Uniwersytet Medyczny

**Recenzja osiągnięcia naukowego Pani dr Doroty Gabryś i ocena dorobku w postępowaniu
habilitacyjnym.**

Recenzja osiągnięcia naukowego: Cykl publikacji dotyczących radiobiologicznych mechanizmów i
klinicznych skutków ubocznych radioterapii nowotworów.

Ocena cyklu publikacji stanowiącego osiągnięcie naukowe

Do oceny Habilitantka przesłała cykl publikacji nt. radiobiologicznych mechanizmów i klinicznych skutków ubocznych radioterapii nowotworów. Cykl obejmuje 6 pełnotekstowych artykułów i jeden rozdział w książce:

1. Walaszczyk A, Szoltysek K, Jelonek K, Polańska J, Dörr W, Haagen J, Widlak P, Gabryś D; Heart irradiation reduces microvascular density and accumulation of HSPA1 in mice. *Strahlenther Onkol.* 2018 Mar;194(3):235-242

2. Jelonek K, Walaszczyk A, Gabryś D, Pietrowska M, Kanthou C, Widlak P; Cardiac endothelial cells isolated from mouse heart - a novel model for radiobiology. *Acta Biochim Pol.* 2011;58(3):397-404

3. Gabryś D, Greco O, Pate G, Prise KM, Tozer GM, Kanthou C; Radiation effects on the cytoskeleton of endothelial cells and endothelial monolayer permeability, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Dec 1;69(5): 1553-62

4. Gabrys D, Dörfler A, Yaromina A, Hessel F, Krause M, Oertel R, Baumann M; *Effects of Lovastatin Alone or Combined with Irradiation on Tumor Cells in Vitro and in Vivo (Effekte von Lovastatin allein und in Kombination mit Bestrahlung auf Tumorzellen in vitro und in vivo)*, *Strahlenther Onkol.* 2008 Jan;184(1): 48-53
5. D. Gabrys, R. Kulik, K. Trela, K. Ślosarek; (2011) *Dosimetric comparison of liver tumour radiotherapy in all respiratory phases and in one phase using 4DCT.* *Radiotherapy and Oncology* 100, S 360–364
6. Dörr W, Gabrys D; *The Principles and Practice of Re-irradiation - an Overview.* *Clinical Oncology.* 2018 Feb;30(2):67-72
7. Dorr W, Steward, Gabrys D; *Retreatment tolerance of normal tissues. Basic clinical radiobiology. 5th edition, Joiner M, van der Kogel A, Aug 2018, CRC Press*

Pozycje 1-3 to prace oryginalne dotyczą wpływu promieniowania jonizującego na zdrowe tkanki. Eksperymenty do publikacji 1-2 zostały wykonane w modelu zwierzęcym - na myszkach i in vitro na komórkach endothelium serca myszy, a w przypadku publikacji 3 in vitro w hodowli ludzkich komórek śródbłonna. Efekty promieniowania w tkance serca opisane w pracy 1, takie jak redukcja gęstości mikrokrążenia, zwiększenie ilości kolagenu i akumulacja HSPA1 mogą tłumaczyć w pewnym zakresie obserwowaną w praktyce klinicznej kardiotoxyczność - istotny późny niepożądany efekt radioterapii w klinice. Wyniki eksperymentów opisane w publikacji 2 nawiązują tematycznie do publikacji 1 - dotyczą również kardiotoxyczności i jej oceny w modelu ex vivo. Z kolei w publikacji nr 3 wykonano szereg eksperymentów w modelu ludzkich komórek pochodzących ze śródbłonna naczyń skóry, w których opisano zmiany przepuszczalności zachodzące w komórkach śródbłonna pod wpływem promieniowania na poziomie komórkowym i mechanizmy za to odpowiedzialne co może przyczynić się do wytłumaczenia ostrych odczynów popromiennych w klinice. Pozycje 1-3 są spójne tematycznie i moim zdaniem spełniają wymagania ustawowe dotyczące cyklu publikacji powiązanych tematycznie stawiane habilitantom w przewodzie habilitacyjnym jak również ich tematyka odpowiada tytułowi osiągnięcia habilitacyjnego jaki zaproponowała habilitantka - *Cykl publikacji dotyczących radiobiologicznych mechanizmów i klinicznych skutków ubocznych radioterapii nowotworów.*

Do cyklu publikacji można moim zdaniem zaliczyć również pracę przeglądową na temat zasad i praktyki klinicznej powtórnego napromieniania- pozycja nr 6 oraz rozdział dotyczący powtórnego napromieniania i tolerancji zdrowych tkanek będący częścią monografii - pozycja nr 7 gdyż nawiązują one do drugiej części tytułu osiągnięcia naukowego - ... *klinicznych skutków ubocznych radioterapii nowotworów.*

Mam natomiast wątpliwości co do zasadności włączenia do cyklu pozycji 4 i 5. Praca 4 opisuje wyniki eksperymentów in vitro na liniach komórkowych wywodzących się z ludzkich guzów nowotworowych (glejaka i raka płaskonabłonkowego gardła dolnego) i in vivo - ludzkich guzów

wszczepionych myszkom. Eksperymenty polegały na badaniu wpływu lowastatyny (lek z grupy statyn na zaburzenia gospodarki lipidowej) stosowanej samodzielnie lub razem z promieniowaniem na proliferację komórek nowotworowych w hodowli i zahamowanie wzrostu guzów u myszy. Wyniki eksperymentu wskazują na samodzielny antyproliferacyjny efekt statyn i brak synergii w połączeniu z radioterapią w zakresie badanych stężeń in vivo. Praca moim zdaniem nie dotyczy bezpośrednio radiobiologicznych skutków ubocznych radioterapii ponieważ opisuje potencjalne interakcje radioterapii i komórek lub tkanek nowotworowych a nie zdrowych tkanek i nie powinna być włączona do cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe podlegających ocenie. Również praca nr 5 - dotycząca technicznych aspektów planowania radioterapii nie wiąże się bezpośrednio z cyklem 3 oryginalnych publikacji dotyczących wpływu promieniowania na komórki tkanek serca i śródbłonna. W sensie klinicznym publikacja ta dotyczy możliwości minimalizowania klinicznych skutków ubocznych radioterapii poprzez ograniczanie objętości PTV ale warsztat i metodologia zastosowana w tej pracy - bramkowanie oddechowe i wynikające z niego ograniczenie dawek w narządach krytycznych nie ma związku z metodologią zastosowaną w oryginalnych pracach 1-3 i związek z pozostałymi publikacjami cyklu jest dla mnie niewystarczający.

Pomimo tych wątpliwości dotyczących wyboru publikacji do cyklu spójnych tematycznie prac uważam że prace oryginalne nr 1-3 oraz praca pogładowa i rozdział w monografii (pozycje 6 i 7) spełniają kryteria stawiane habilitantom w przewodach habilitacyjnych. Ich łączny IF wynosi 11,295, prace te zostały opublikowane w wiodących międzynarodowych czasopismach zajmujących się radioterapią. Prace te były cytowane 48 razy (stan na 26.09.2018). Habilitantka była pierwszym autorem w publikacji nr 3 (wkład 80%), ostatnim autorem (korespondentem) w publikacji nr 1 (wkład 60%) i trzecim spośród sześciu autorów w publikacji nr 2 (wkład oceniony na 40%). Wątpliwości może budzić 40% wkład habilitantki w pracę zaliczoną do osiągnięcia naukowego. Zwykle za istotny wkład w publikację uznaje się bycie pierwszym lub ostatnim autorem lub autorem korespondentem. Jednak z oświadczeń współautorów tej publikacji jak i ze szczegółowego opisu wkładu habilitantki (konceptja i zaplanowanie eksperymentu, opracowanie metodologii, koordynacja i nadzór, udział w badaniach przeprowadzonych w Polsce oraz przygotowanie manuskryptu pracy) wywnioskowałem, że jej wkład w tę pracę można uznać za istotny.

Podsumowując, przedstawiony cykl publikacji stanowi oryginalny i znaczny wkład habilitantki w rozwój nauk medycznych co spełnia wymagania ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 roku z późniejszymi zmianami stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego.

Ocena dorobku naukowego

Niezależnie od cyklu publikacji publikacji, które autorka zaliczyła do osiągnięcia naukowego dr Gabryś jest autorem lub współautorem 23 (łącznie 30) pełnotekstowych publikacji, z czego 22 zostały opublikowane po doktoracie.

Sumaryczny IF habilitantki wynosił w momencie sporządzenia analizy bibliometrycznej (wrzesień 2018) 38,034; liczba cytowań wg WoS 395 a indeks Hirscha 7. Wg bazy Scopus liczba cytowań wynosiła 415 (bez autocytowań) a indeks Hirscha 7. Dodatkowo na dorobek habilitantki składa się 135 doniesień zjazdowych, prezentowanych na 55 krajowych i 80 międzynarodowych konferencjach.

Spośród prac poza cyklem stanowiącym osiągnięcie naukowe na podkreślenie zasługuje aktywny udział Habilitantki w pracach ESTRO, których owocem były rekomendacje dotyczące konturowania obszarów tarczowych w przypadku napromieniania kobiet chorych na wczesnego raka piersi oraz rekomendacje dotyczące konturowania obszarów tarczowych do radioterapii po rekonstrukcji piersi.

Habilitantka zajmowała się również optymalizacją technik napromieniania chorych na zaawansowanego raka piersi oraz zamierza kontynuować swoje badania nad kardiotoxycznością i hepatotoxycznością radioterapii, w szczególności u chorych leczonych antracyklinami. W kręgu jej zainteresowań jest także zastosowanie i porównanie nowoczesnych technik radioterapii - 3D, IMRT, VMAT oraz powtórne napromienianie i stereotaksja guzów wątroby.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że habilitantka była recenzentem 31 artykułów zagranicznych dla czasopism z listy filadelfijskiej (m.in. Radiotherapy and Oncology, The Breast, British Journal of Radiology, Strahlentherapie und Oncology) a także, że otrzymała liczne wyróżnienia i nagrody za doniesienia zjazdowe i referaty na najważniejszych polskich i europejskich konferencjach onkologicznych

Całokształt dorobku naukowego habilitantki i jej dotychczasową aktywność naukową oceniam bardzo wysoko. Nie mam wątpliwości, że dorobek naukowy dr Gabryś spełnia ustawowe wymagania stawiane habilitantom.

Działalność organizacyjna i dydaktyczna Habilitantki

Dr Gabryś brała czynny udział w organizacji sesji i sympozjów podczas licznych konferencji organizowanych przez Europejskie Towarzystwo Radioterapii (ESTRO), inne europejskie onkologiczne towarzystwa naukowe (ECCO, EBCC) a także polskie towarzystwa naukowe. Habilitantka jest członkiem Scientific Advisory Group (SAG) for Clinical Radiotherapy Europejskiego Towarzystwa Radioterapii (ESTRO).

Habilitantka była w latach 2011-2016 kierownikiem grantu NCN: N N402 6856 40: Analysis of damage induced by irradiation and anthracyclines on the cardiovascular system.

Z kolei w latach 2007-2011 była kierownikiem polskiej części międzynarodowego projektu CARDIORISK

Działalność dydaktyczna dr Gabryś w ramach szkolenia podyplomowego polegała na prowadzeniu szeregu szkoleń dla lekarzy radioterapeutów, fizyków medycznych i techników elektroradiologii w ramach szkoleń organizowanych przez CO-I w Gliwicach; prowadzeniu wykładów w ramach kursów organizowanych przez ESTRO; prowadzeniu wykładów w ramach kursów organizowanych przez CMKP. W ramach dydaktyki przeddyplomowej dr Gabryś prowadziła zajęcia z onkologii dla studentów medycyny Śląskiego Uniwersytetu Medycznego i studentów fizyki Uniwersytetu Śląskiego. Dr Gabryś była kierownikiem jednej zakończonej pozytywnie specjalizacji z radioterapii onkologicznej i jest kierownikiem jednej otwartej specjalizacji.

Podsumowując stwierdzam, że pozytywnie oceniam osiągnięcie naukowe habilitantki, choć uważam, że nie wszystkie prace zgłoszone do cyklu publikacji są powiązane tematycznie. Bardzo wysoko oceniam całokształt dorobku naukowego habilitantki pod względem jakościowym (publikacje w najwyższej punktowanych czasopismach zajmujących się radiobiologią i radioterapią) i parametrycznym (indeks Hirsch'a, liczba cytowań, sumaryczny IF). Pozytywnie oceniam również aktywność organizacyjną i dydaktyczną dr Gabryś. Uważam, że dorobek habilitantki wypełnia kryteria stawiane kandydatom ubiegającym się o nadanie stopnia doktora habilitowanego zgodne z obowiązującymi w Polsce aktami prawnymi, w szczególności z art. 16 Ustawy o stopniach i tytule naukowym z dnia 18 marca 2011 roku i rozporządzeniem Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011 roku.

Olsztyn, 31.03.2019

