

Prof. dr hab. n med. Piotr Wysocki
Katedra i Klinika Onkologii
Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum
w Krakowie

OCENA DOROBKU NAUKOWEGO I PRACY HABILITACYJNEJ DR NAUK MEDYCZNYCH
BEATY URSZULI KOTOWICZ

Dr n med. Beata Kotowicz po ukończeniu studiów na Wydziale Farmacji Akademii Medycznej w Białymstoku uzyskała tytuł magistra analityki medycznej w 1991 roku, na podstawie pracy magisterskiej zatytułowanej „Kompleksy lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) z chondroitynosiarczanem B”. W 1994 roku rozpoczęła pracę w Centrum Onkologii-Instytucie w Warszawie, początkowo jako asystent w Zakładzie Chemii Klinicznej, następnie jako starszy asystent w Zakładzie Markerów Nowotworowych, a od 2004 jako adiunkt w Pracowni Markerów Nowotworowych Zakładu Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej. W 1997 roku uzyskała specjalizację I stopnia, a w 2004 II stopnia w zakresie diagnostyki laboratoryjnej. W 2006 roku, na podstawie wyróżnionej rozprawy doktorskiej „Kliniczne znaczenie komplementarnych oznaczeń standardowych markerów nowotworowych i wybranych cytokin w surowicy krwi u chorych na raka szyjki macicy” uzyskała tytuł doktora nauk medycznych.

Działalność naukowa

Łączny dorobek naukowy dr n med. Beaty Kotowicz obejmuje 22, pełnotekstowe prace naukowe (włączając w to 5 stanowiących rozprawę habilitacyjną), w tym 9 opublikowanych w czasopismach posiadających Impact Factor. Łączna liczba punktów IF za prace pełnotekstowe wynosi 22,11 (w tym 8,79 za publikacje stanowiące integralną część rozprawy habilitacyjnej). Habilitantka jest autorem lub współautorem

42 doniesień/wystąpień zjazdowych. Prace autorstwa dr Beaty Kotowicz były do tej pory cytowane 104 razy, indeks Hirscha według bazy Web of Science wynosi 4, a bazy Scopus – 5. .

W trakcie swojej działalności naukowej dr Beata Kotowicz uczestniczyła jako główny wykonawca w realizacji projektu NN 407 125 937 (kierownik – prof. M. Bidziński) MNiSW „Wartość predykcyjna i prognostyczna analizy profilu ekspresji wybranych genów angiogennych, limfangiogennych i niedotlenienia, gęstości naczyń w guzach oraz stężeń VEGF w surowicy krwi u chorych na mięsaki macicy” w latach 2009-2012.

W zakresie swoich zainteresowań naukowych Habilitantka skupiła się na ocenie roli standardowych surowiczych markerów nowotworowych oraz na poszukiwaniu nowych biomarkerów o potencjalnym znaczeniu prognostycznym w różnych nowotworach litych. Spośród opublikowanych prac oryginalnych – 5 dotyczyło chłoniaka Hodgkina, 4- raka szyjki macicy, 3 – raka piersi, natomiast pozostałe dotyczyły - raka gruczołu krokowego, pęcherza moczowego, płuca, odbyticy, oraz szpiczaka plazmocytowego, czerniaka, nowotworów neuroendokrynnych i mięsaków. W początkowym okresie działalności naukowej dr med. Beata Kotowicz prowadziła badania nad przydatnością oznaczeń PSA u chorych na raka gruczołu krokowego na różnych etapach choroby. W swoich badaniach potwierdziła brak przydatności wykorzystania współczynnika FPSA/TPSA jako czynnika prognostycznego u chorych po radykalnym leczeniu miejscowym. W kolejnych badaniach, oceniała przydatność kliniczną biomarkerów u chorych na raka pęcherza moczowego. Spośród szeregu potencjalnych biomarkerów jedynie CYFRA 21.1 okazała się mieć znaczenie prognostyczne u chorych na powierzchniowego raka pęcherza. W swoich badaniach Habilitantka zwracała również uwagę na cytokiny jako potencjalne biomarkery u chorych onkologicznych. W przypadku mięsaków tkanek miękkich wykazała przydatność oznaczania stężeń IL-6 oraz IL-8 w ocenie odpowiedzi na leczenie. Bardzo ciekawymi spostrzeżeniami było wykazanie prognostycznej roli nowych biomarkerów - rozpuszczalnych receptorów dla czynnika martwicy nowotworów (sTNF RI oraz RII) odpowiednio w raku jelita grubego i piersi oraz raku jajnika, jak również czynnika wzrostu kolonii makrofagów (M-CSF) w niedrobnokomórkowym raku płuca. Habilitantka wykazała również znaczenie prognostyczne M-CSF u chorych na szpiczaka plazmocytowego.

W swoich badaniach, Habilitantka oceniała również przydatność kliniczną oznaczania markerów obrotu kostnego takich jak OC, PINP i β -CTX, potwierdzając ich przydatność w ocenie przebiegu choroby i odpowiedzi na leczenie systemowe. Bardzo ciekawym zagadnieniem, z klinicznego punktu widzenia, jest próba znalezienia korelacji pomiędzy stężeniem chromograniny A u chorych z guzami neuroendokrynnymi a cechami histopatologicznymi nowotworu. Stwierdzenie takiej zależności mogłoby potencjalnie ułatwić podejmowanie decyzji terapeutycznych u chorych nie reagujących na leczenie systemowe z tzw. chorobą niemierzalną.

Metaloproteinazy są enzymami proteolitycznymi odpowiedzialnymi m.in. za degradację macierzy zewnątrzkomórkowej, która jest kluczowym etapem w procesie inwazji i przerzutowania komórek nowotworowych. Dr Beata Kotowicz oceniała znaczenie prognostyczne wybranych metaloproteinaz i ich tkankowych inhibitorów w odniesieniu do ryzyka nawrotu choroby nowotworowej u chorych na wczesnego raka odbytnicy oraz czerniaka skóry. Spośród całego szeregu badanych parametrów, wykazała potencjał prognostyczny TIMP-1 w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS) i całkowitego (OS) u chorych na czerniaka, oraz MMP-7 u mężczyzn chorych na raka odbytnicy w odniesieniu do DFS.

Warto nadmienić, że za swoją działalność naukową dr Beata Kotowicz była kilkakrotnie nagradzana m.in. Nagrodą Dyrektora COI za pracę naukową wykonaną całkowicie w COI w Warszawie w 2002 r., oraz za najlepszą pracę oryginalną opublikowaną w czasopiśmie Nowotwory – Journal of Oncology w 2008 roku.

Ocena cyklu publikacji składającego się na osiągnięcie naukowe

Cyklu publikacji na temat: „Kliniczna ocena wartości oznaczeń wybranych biomarkerów w surowicy krwi u chorych na nowotwory złośliwe szyjki macicy i jajnika” jest cyklem 5 publikacji (4 oryginalne i 1 pogładowa) o łącznym wskaźniku oddziaływania IF=8,796 dotyczących przede wszystkim oceny przydatności wybranych biomarkerów w monitorowaniu chorych na raka szyjki macicy. Jedna praca dotyczy roli biomarkerów w diagnostyce różnicowej guzów jajnika. W swoich badaniach Habilitantka skupiała się na klasycznych surowiczych markerach nowotworowych jak SCC, CA125, CEA, CYFRA 21.1 oraz badała przydatność diagnostyczną szeregu różnych cytokin stanowiących potencjalne biomarkery. Oznaczane przez Habilitantkę cytokiny są cząsteczkami charakteryzującymi się pleiotropowym efektem biologicznym,

związanym m.in. z modulacją funkcji układu odpornościowego, regulacją procesu angiogenezy, apoptozy czy metabolizmu komórkowego, a zmiany ich stężeń towarzyszą licznym, nie tylko nowotworowym procesom w organizmie człowieka. W tym kontekście, badanie roli cytokin jako potencjalnego czułego i swoistego biomarkera, który mógłby wpływać na poprawę i optymalizację decyzji terapeutycznych w stosunku do chorych poddawanych leczeniu onkologicznemu stanowiło od początku duże wyzwanie. Kolejne publikacje dr Beaty Kotowicz niestety potwierdziły niewielką przydatność oznaczeń stężeń wybranych cytokin praktyce klinicznej.

Niemniej, powyższa uwaga nie obniża wartości merytorycznej opracowania, a cykl prac zebranych przez Habilitantkę przynosi kilka ciekawych obserwacji wskazujących na:

- przydatność oznaczenia CA125 w monitorowaniu przebiegu choroby u pacjentek z rakiem gruczołowym szyjki macicy
- przydatność prognostyczną oznaczania stężeń CA125 i SCC w kontekście ryzyka rozsiewu do regionalnych węzłów chłonnych w przebiegu raka szyjki macicy, zarówno o typie gruczołowym jak i płaskonabłonkowym
- prognostyczną rolę stężenia VEGF w odniesieniu do DFS u chorych w stopniu zaawansowania FIGO II, co wskazuje na istotną rolę angiogenezy w kontekście ryzyka nawrotu wczesnego płaskonabłonkowego raka szyjki macicy po radiochemioterapii, która jest standardowym postępowaniem w tym stopniu zaawansowania
- prognostyczną rolę SCCAg w odniesieniu do DFS oraz OS u chorych na wczesnego płaskonabłonkowego raka szyjki macicy FIGO I-II
- potwierdzenie przydatności oznaczania HE4, CA125 i algorytmu ROMA w diagnostyce różnicowej zmian nowotworowych w miednicy mniejszej

W przeprowadzonych przez Habilitantkę badaniach brakuje elementu poszukiwania nowoczesnych, unikalnych biomarkerów nowotworowych charakteryzujących się potencjalnie wysoką czułością i swoistością, takich jak krążące DNA nowotworowe (ctDNA) lub krążące komórki nowotworowe (CTC). Wydaje się, że ten kierunek badawczy jest od kilku lat najbardziej uzasadniony, a w takim ośrodku jak Centrum Onkologii-Instytut w Warszawie, w którym pracuje Habilitantka, tego typu badania mogłoby być przeprowadzone bez wielkich nakładów finansowych i logistycznych. Niezależnie od tego faktu, przedstawiona praca habilitacyjna, będąca cyklem pięciu

publikacji, spełnia w zupełności wymagania stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne

Dr n med. Beata Kotowicz jest członkiem dwóch towarzystw naukowych, w tym Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej oraz International Society of Oncology and Biomarkers (IOSBM). Działalność dydaktyczna Habilitantki obejmuje wykłady na kursach specjalizacyjnych dla lekarzy, kursach kwalifikacyjnych w dziedzinie pielęgniarstwa i zajęciach dla studentów Wydziału Farmacji Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Dr Kotowicz brała czynny udział w 40 międzynarodowych i 7 krajowych konferencjach naukowych. Habilitantka była członkiem Komitetu Organizacyjnego 42 kongresu International Society of Oncology and Biomarkers w 2015 r. oraz pełniła funkcje recenzenta w takich czasopismach jak: Int J Gynecol Cancer, Tumor Biology, Obstetrics and Gynaecology Cases-Reviews, Journal of Ovarian Research, Diagnostyka Laboratoryjna.

Podsumowując stwierdzam, że dr n med. Beata Kotowicz spełnia ustawowe i zwyczajowe wymagania stawiane kandydatom do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego i wnioskuję o prowadzenie dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.



Prof. dr hab. n med. Piotr Wysocki