

Olga Haus

Ocena

**całokształtu dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego
dr n. med. Agnieszki Woźniak**

wraz z osiągnięciem naukowym

**"Podłoże molekularne i terapia celowana w nowotworach podścieliskowych
przewodu pokarmowego człowieka"**

Dr Agnieszka Woźniak uzyskała dyplom magistra farmacji w 1996 r., na Wydziale Farmacji Akademii Medycznej w Gdańsku, a dyplom magistra biotechnologii w 1998 roku na Międzyuczelnianym Wydziale Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Akademii Medycznej w Gdańsku. W 2001 r. uzyskała stopień doktora nauk medycznych w dziedzinie biologii medycznej na Wydziale Lekarskim AM w Gdańsku, na podstawie rozprawy „Utrata heterozygotyczności wybranych markerów z chromosomu 22q oraz mutacje genu *KITC* w komórkach nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego człowieka”.

W latach 1997-2008 pracowała w Katedrze i Zakładzie Biologii i Genetyki Wydziału Lekarskiego AM w Gdańsku (obecnie Gdański Uniwersytet Medyczny – GUMed), początkowo na stanowisku starszego referenta inżynieryjno-technicznego, później asystenta i adiunkta. W latach 2009-2012 przebywała na stażu naukowym (postdoctoral researcher) w Laboratory of Experimental Oncology, Department of Oncology Katolickiego Uniwersytetu w Leuven, w Belgii, a od 2012 roku jest etatowym pracownikiem tego Uniwersytetu, obecnie na etacie menadżera naukowego.

Recenzja osiągnięcia naukowego: " Podłoże molekularne i terapia celowana w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego człowieka".

Na osiągnięcie naukowe dr Agnieszki Woźniak, zgodne z definicją art. 16 ust.2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595 ze zm. w Dz. Ustaw 2016r.

poz. 882 ze zm. w Dz. Ustaw 2016r. poz. 1311), składa się monograficzny cykl siedmiu artykułów, obrazujących wyniki Jej pracy nad przedstawionym powyżej tematem. Sześć z nich to oryginalne artykuły dokumentujące wyniki własnych badań Habilitantki, jeden jest pracą pogładową, spinającą ideę i główne wątki wszystkich artykułów oryginalnych. W trzech Habilitantka jest pierwszym autorem, w innych trzech pierwszym/drugim autorem *ex aequo*, a w jednym – ostatnim autorem, korespondującym.

Wszystkie prace ukazały się w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym i średniej współczynnika wpływu (IF) 6.32; 4 prace zostały opublikowane w czasopismach o IF > 7.0 (Clinical Cancer Research x 3, Annals of Oncology x 1), a trzy w czasopismach o IF > 2; 2.390 (poglądowa), 3.077 i 5.764. Sumaryczny IF tych prac wynosi 44.252, punktacja KBN/MNiSW 265. Swoją wkład w realizację prac wchodzących w skład osiągnięcia Habilitantka oceniła na 40-80% (średnia 55,7%), co zostało zaakceptowane przez pozostałych autorów prac i świadczy, że wkład Habilitantki w ich powstanie był bardzo istotny, co należy tym bardziej docenić, że prace te były owocem współpracy wielu renomowanych ośrodków naukowych..

Ponieważ wszystkie prace przed przyjęciem do druku w ww. czasopismach o wysokiej randze naukowej, uzyskały pozytywne recenzje, wobec tego rola recenzenta „osiągnięcia naukowego” może się sprowadzać jedynie do potwierdzenia wysokiej wartości naukowej tych prac, ich spójności tematycznej oraz wypunktowania najważniejszych osiągnięć w nich zawartych. Nie mam żadnych zastrzeżeń merytorycznych do prac składających się na „osiągnięcie naukowe”. Nie mam także żadnych zastrzeżeń natury formalnej.

Monograficzny cykl prac składających się na „osiągnięcie” świadczy o naukowym zaangażowaniu się dr Woźniak w problematykę podłoża genetycznego nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), zmienności warunkujących je markerów genetycznych i związków tej zmienności z różnymi typami leczenia przeciwnowotworowego, w drodze do osiągnięcia maksymalnie spersonalizowanej terapii GIST. Możliwość zastosowania obecnych i przyszłych wyników prac dr Woźniak w onkologii klinicznej podkreśla zaś nie tylko poznawcze, ale i aplikacyjne znaczenie Jej badań.

Celem wszystkich badań zawartych w „osiągnięciu” było poszukiwanie takiego leczenia celowanego, czyli nakierowanego na cele molekularne, które, uwzględniając różnorodność i zmienność tych celów, owocowałoby dobrą odpowiedzią na leczenie w postaci trwałej remisji lub możliwości całkowitego wyleczenia. Cztery spośród przedstawionych w cyklu prac są pracami doświadczalnymi, *in vivo*, na myszach laboratoryjnych, dwie badaniami markerów genetycznych i analizą leczenia GIST u ludzi.

1. W pracy, opublikowanej w 2012 roku w *Annals of Oncology*, Habilitantka określiła częstość i spektrum mutacji *CKIT* i *PDGFRA* w ponad 400 nowotworach GIST oraz analizowała czas przeżycia chorych wolny od nawrotu choroby (RFS) w odniesieniu do cech kliniczno-patologicznych i genetycznych. Stwierdziła, że chorzy z delecjami kodonów 557/558 eksonu 11 genu *KIT* mają zdecydowanie mniejszą szansę 5-letniego przeżycia bez nawrotu (23.8%) niż chorzy z innymi mutacjami w obrębie eksonu 11 tego genu albo innymi delecjami (41.8%), u których wobec tego stosowanie imatinibu w rutynowej terapii adjuwantowej może być kontrowersyjne. Praca ta była oparta na analizie danych Polskiego Rejestru GIST.

2. Niejako kontynuacją poprzedniej pracy jest trzecia praca cyklu, opublikowana w 2014 roku w *Clinical Cancer Research*. Habilitantka udowodniła, że genotyp nowotworu jest niezależnym czynnikiem prognostycznym w GIST, szczególnie o lokalizacji żołądkowej. Analizowała za pomocą wielowariantowego modelu Cox'a czynniki dobrego i złego rokowania w GIST i udowodniła, że czynnikami złego rokowania są m.in. duplikacja eksonu 9 *KIT*, i delecje kodonów 557/558 jego eksonu 11 (tylko w GIST żołądka). Do czynników korzystnie rokujących zaliczyła mutacje eksonu 18 *PDGFRA*. Praca była międzynarodową analizą wieloośrodkową powstałą w oparciu o rejestr chorych z GIST, ConticaGIST (ponad 1000 chorych).

Pozostałe prace oryginalne (2, 4, 5, 6) tworzą cykl powstały w oparciu o doświadczenia *in vivo* na zwierzętach laboratoryjnych.

3. W drugiej pracy, opublikowanej w 2012 roku w *Clinical Cancer Research*, Habilitantka analizowała ksenografty GIST zawierające różne mutacje *KIT* i *PDGFRA*, pod kątem podatności na leczenie i stabilizację rozwoju nowotworowego GIST przy pomocy inhibitora kinazy P13K (GDC-0941) oraz imatinibu. Wykazała

wyższość leczenia skojarzonego nad leczeniem każdym z tych inhibitorów oddzielnie. Ponadto wykazała dodatnią korelację między odpowiedzią na leczenie skojarzone (GDC0941+IMA) a utratą genu lub białka *PTEN*. Wywnioskowała, że delecja *PTEN* może służyć jako marker genetyczny podatności na ww. leczenie skojarzone.

4. W czwartej pracy, opublikowanej w 2014 roku, również w *Clinical Cancer Research*, będącej niejako kontynuacją poprzedniej, Habilitantka analizowała *in vivo* odpowiedź na leczenie u myszy z wszczepami nowotworów GIST o różnym statusie mutacyjnym genu *KIT* i genu *PTEN* i udowodniła, że ten status może stanowić czynnik pozytywnej selekcji pacjentów do leczenia skojarzonego imatinibem i różnymi inhibitorami kinazy P13K.

5. W piątej pracy, będącej kontynuacją cyklu badań *in vivo*, opublikowanej w *Translational Oncology* w 2015 roku, Habilitantka oceniała skuteczność monoklonalnego białka anty-KIT, CK6, w terapii myszy z wszczepami nowotworów GIST człowieka o różnym statusie mutacyjnym i udowodniła zdecydowaną wyższość inhibitorów kinaz tyrozynowych nad CK6 w leczeniu tych nowotworów.

6. W szóstej pracy cyklu, będącej czwartą pracą z zakresu medycyny translacyjnej, a opublikowanej w *Molecular Cancer Therapeutics* w 2016 roku, Habilitantka testowała skuteczność nowego TKI, Cabozatinibu, w mysim modelu ludzkich ksenograftów GIST, zastosowanym już w poprzednich badaniach. Ksenografty były zróżnicowane pod względem statusu mutacyjnego KIT i oporności na imatinib. Habilitantka wykazała przeciwnowotworowe działanie Cabozatinibu, prawdopodobnie najsilniej związane z hamowaniem przezeń angiogenezy, we wszystkich modelach, opornych (szczególnie) i nieopornych na IMA.

7. Siódma praca monograficznego cyklu jest pracą poglądową na temat celów molekularnych i leczenia celowanego w GIST, związanego ze statusem mutacyjnym nowotworu. Praca jest podsumowaniem rozległej teoretycznej i praktycznej wiedzy Habilitantki w tym zakresie.

Podsumowując odkrycia dokonane w pracach stanowiących osiągnięcie naukowe, stwierdzam, że:

Cztery prace poświęcone eksperymentom *in vivo* (3-6) są bardzo cennymi pracami translacyjnymi na dobrze opracowanym i powtarzalnym modelu zwierzęcym. Stanowią one punkt wyjścia do celowanego i coraz bardziej spersonalizowanego leczenia chorych, uwzględniającego status mutacyjny różnych genów, popartą doświadczeniami wiedzę o oporności lub wrażliwości guzów nowotworowych na dotychczas stosowane leczenie oraz ważne czynniki kliniczno-histopatologiczne. Jest to szczególnie ważne w zdarzających się coraz częściej sytuacjach oporności na rutynowe leczenie imatinibem.

Wielowariantowe analizy czynników ryzyka, w tym statusu mutacyjnego genów, takich jak *KIT*, u chorych zgromadzonych w polskich i międzynarodowych bazach danych o GIST, zawarte w pracach 1 i 3, są bardzo ważne, gdyż na naprawdę dużych grupach pacjentów pokazują znaczenie i zastosowanie somatycznych zmian genetycznych jako czynnika predykcyjnego i prognostycznego w GIST.

Wart podkreślenia jest fakt, że w większości prac, w tym wieloosrodkowych pani dr Agnieszka Woźniak była inicjatorem i „mózgiem” badań. Podziwu godna jest również rozległość warsztatu naukowego Jej samej i zespołów, z którymi współpracowała. Prace te pokazują również rzadką umiejętność Habilitantki pracowania w olbrzymich, międzynarodowych zespołach badawczych, jak również umiejętność kierowania nimi.

Pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze, współpraca naukowa, działalność popularyzująca naukę.

Łącznie dorobek naukowy dr Agnieszki Woźniak obejmuje 76 artykuły pełnotekstowe w czasopismach indeksowanych, w tym 55 prac oryginalnych. Sumaryczny IF wszystkich Jej prac wynosi 333.514, punktacja KBN/MNiSW 1921, liczba cytowań bez autocytowań (wg Web of Science) 2128, a indeks Hirscha (HI) 25. Tak wysokie liczby rzadko się spotyka nawet we wnioskach profesorskich. 4 prace oryginalne i kazuistyczne (IF17.088) zostały opublikowane przed uzyskaniem stopnia doktora. 53 prace oryginalne, 8 kazuistycznych i 5 poglądowych zostały opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora (IF 313,426), co świadczy o postępującym rozwoju naukowym i wróży bardzo dobry rozwój naukowy w przyszłości.

Dr Woźniak uczestniczy w pracach dwóch konsorcjów: Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) i European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC).

Prowadziła jeden międzynarodowy program badawczy, w 5 jest koordynatorem projektu, w 16 projektach prowadzonych w ramach współpracy z firmami farmaceutycznymi jest również koordynatorem.

Jest członkiem rady naukowej dwóch czasopism o zasięgu międzynarodowym.

Jest członkiem EORTC i w latach 2009-2012 była wybieralnym członkiem Translational Research Advisory Committee.

Była recenzentem 9 projektów międzynarodowych, 6 pojedynczych artykułów w czasopismach z listy filadelfijskiej i 10 artykułów dla Polish Journal of Pathology

Osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne i społeczne.

Pracując w Akademii Medycznej w Gdańsku dr Woźniak prowadziła zajęcia dla studentów w standardowym wymiarze godzin dla wielu wydziałów i kierunków. Prowadziła również prace magisterskie i licencjackie. Podczas pracy w Uniwersytecie w Leuven kontynuowała tę działalność. W uniwersytecie w Leuven była również opiekunem naukowym lub promotorem pomocniczym wielu prac doktorskich.

Odbyła 6 wielomiesięcznych staży zagranicznych w renomowanych ośrodkach Europy i Stanów Zjednoczonych.

Nagrody i wyróżnienia

Za swą działalność naukową, dydaktyczną i organizacyjną dr Woźniak była nagrodzona jeden raz. W 1998 roku uzyskała drugą nagrodę za prezentację ustną na VI Międzynarodowej Konferencji Studenckiej w Gdańsku. Liczba nagród i ich waga są absolutnie niewspółmierne do wkładu Pani dr Agnieszki Woźniak w międzynarodową naukę.

Reasumując stwierdzam, że dorobek naukowy, organizacyjny i dydaktyczny dr Agnieszki Woźniak, ze szczególnym uwzględnieniem wskazanego przez nią „osiągnięcia naukowego”, w postaci monograficznego cyklu 7 publikacji o łącznym IF 44.252 oraz całego imponującego dorobku naukowego, mającego zarówno nieocenioną wartość poznawczą, jak i kliniczną, spełnia kryteria określone w art. 16 ustawy z dn. 14.03.2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. Ustaw 65/2003, z późniejszymi zmianami) i w pełni kwalifikuje Ją do uzyskania stopnia doktora habilitowanego.

Bydgoszcz, 21.09.2018

