



UNIwersytet Medyczny w Lublinie

Katedra i Klinika Pulmonologii, Onkologii i Alergologii

**Ocena dorobku naukowego, osiągnięcia naukowego
oraz działalności dydaktycznej i organizacyjnej**

dr.n. med. Agnieszki Woźniak

**z Laboratory of Experimental Oncology, Department of Oncology,
KU Leuven- Uniwersytet w Leuven, Belgia**

Charakterystyka ogólna

Dr n. med. Agnieszka Woźniak jest absolwentką Wydziału Farmacji Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku. Uniwersytet ukończyła w 1996 roku. Ponadto w 1998 roku ukończyła studia na Wydziale Biotechnologii na tym samym Uniwersytecie uzyskując tytuł magistra biotechnologii. W latach 1997 – 1999 była zatrudniona w Katedrze i Zakładzie Biologii i Genetyki, Akademii Medycznej w Gdańsku na stanowisku starszego referenta inżynierijno – technicznego. W latach 1999- 2002 i 2002 – 2008 była zatrudniona na stanowisku: asystenta i kolejno adiunkta w Katedrze i Zakładzie Biologii Akademii Medycznej w Gdańsku. W 2001 roku uzyskała tytuł doktora nauk medycznych w zakresie genetyki medycznej na podstawie rozprawy doktorskiej pt.: „Utrata heterozygotyczności wybranych markerów z chromosomu 22q oraz mutacje genu KITC w komórkach nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego człowieka” na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Gdańsku. W 2006 roku Habilitantka roku uzyskała specjalizację w dziedzinie diagnostyki laboratoryjnej, specjalność genetyka kliniczna. W 2004 roku rozpoczęła staż podoktorski Department of Human Genetics (CME), Katolickiego Uniwersytetu w Leuven w Belgii. Od 2009 roku związana jest z Laboratory of Experimental Oncology, Department of Oncology, KU Leuven – Katolicki Uniwersytet w Leuven, Belgia. Początkowo w ramach stażu naukowego zaś od 2012 roku na stanowisku menedżera naukowego (research manager).

Ocena dorobku naukowego

Dorobek naukowy habilitantki obejmuje łącznie 82 pozycji literaturowych, z czego 61 stanowią oryginalne prace opublikowane w całości, 12 stanowią opisy przypadków, 9 to prace przeglądowe. Łączna punktacja KBN całości dorobku naukowego wynosi **1921**, łączny IF wynosi **330.514**. Liczba cytowań wynosi 2128 (bez autocytowań), h-indeks 25. Głównym kierunkiem badań Habilitantki jest optymalizacja terapii przeciwnowotworowej w nowotworach podścieliska przewodu pokarmowego w warunkach doświadczalnych.

W ramach tego problemu badawczego zajmowała się oceną skuteczności terapeutycznej terapii celowanej w oparciu o prace doświadczalne z zastosowaniem ludzkich ksenograftów ustanowionych na myszach, identyfikacją nowych celów terapeutycznych oraz przedklinicznej oceny efektywności nowych związków. Obecnie główny trud badawczy habilitantki jest skierowany na możliwości zastosowania kombinacji inhibitorów działających na różnym poziomie szlaku sygnalizacyjnego komórki nowotworowej, co może zapewnić lepszą kontrolę choroby i dłuższe okresy przeżycia.

W latach 1996 – 2006 Habilitantka odbyła 6 staży w zagranicznych ośrodkach naukowych lub akademickich, w tym w 1999 roku w Department of Soft Tissue Pathology, Armed Forces Institute of Pathology w Waszyngtonie – stypendystka przez 12 miesięcy, zaś od 2004 roku, dwukrotnie przez okres 18 miesięcy w Katolickim Uniwersytecie w Leuven w Belgii.

Ponadto Habilitantka koordynowała 16 projektów badawczych realizowanych we współpracy z ośrodkami naukowymi polskimi i zagranicznymi oraz 16 z firmami farmaceutycznymi i biotechnologicznymi. Była również koordynatorką badań translacyjnych w 3 projektach pod auspicjami EORTC. Jest członkiem rady naukowej czasopism : Polish Annals of Medicine, Elsevier oraz Oncology in Clinical Practice, Via Medica Journals.

W latach 2001 – 2008 członkini Polskiego Towarzystwa Genetyki, w latach 2004 – 2007 Sekretarz Oddziału Gdańskiego. Od 2009 roku posiada członkostwo w American Association for Cancer Research (AACR), od 2009 roku w European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Od 2009 roku członkini Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). W latach 2009 – 2012 wybieralne członkostwo w Translational Research Advisory Committee (TRAC). Ponadto od 2012 roku posiada członkostwo w American Society of Clinical Oncology (ASCO), zaś od 2016 roku członkostwo w Connective Tissue Oncology Society. Ponadto należy do Gdańskiej Okręgowej Izby Aptekarskiej i Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych.



W latach 2009 – 2012 była recenzentką 5 projektów badań translacyjnych prowadzonych pod auspicjami Translational Research Advisory Committee (TRAC), EORTC, w 2013 roku 2 programów Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej oraz w latach 2014 – 2015 2 projektów badawczych pod auspicjami Liddy Shriver Sarcoma Initiative .

Była recenzentką 16 publikacji w czasopismach o zasięgu krajowym i międzynarodowym.

Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Dr n. med. Agnieszka Woźniak będąc zatrudniona w latach 1997 – 2008, w Katedrze i Zakładzie Biologii i Genetyki Medycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, prowadziła zajęcia dydaktyczne w postaci wykładów, ćwiczeń i seminariów dla studentów I- roku Wydziału Stomatologii, II-roku Wydziału Lekarskiego, I-roku Wydziału Pielęgniarstwa i Położnictwa, I-roku Wydziału Fizjoterapii, I, II i IV roku Wydziału Farmacji, I-roku Medycyny Laboratoryjnej jak również w dla studentów anglojęzycznych. Brała czynny udział w opracowaniu programu nauczania przedmiotu *Human Genetics* dla studentów obcojęzycznych. W latach 2009 – 2014 będąc zatrudniona w Laboratory of Experimental Oncology (LEO) w Katolickim Uniwersytecie w Leuven prowadziła seminaria „Hot Topics in Oncology”. Od 2013 roku koordynuje staże w powyższym ośrodku dla studentów studiów magisterskich na kierunku *Biomedical Sciences*. Jednocześnie od 2014 roku zajmuje się organizacją oraz prowadzeniem *Translational Research Journal Club* dla adeptów studiów doktoranckich w dziedzinie Nauk Biomedycznych w powyższej instytucji. W latach 1997 – 2008 opiekunka prac magisterskich 5 studentów w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym, w latach 2012 – 2017 promotorka prac licencjackich 8 studentów Uniwersytetu w Leuven, w latach 2013 – 2017 promotor pomocniczy pracy magisterskiej 4 studentów. Kolejno latach 2010 – 2017 opiekunka naukowa lub promotor pomocniczy prac doktorskich 7 doktorantów w Katolickiego Uniwersytetu w Leuven.

Ocena cyklu publikacji jako osiągnięcia naukowego pt.: „Podłoże molekularne i terapia celowana w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego człowieka”

Przedstawiony cykl składający się z siedmiu publikacji dotyczy istotnego klinicznie zagadnienia jakim są trudności w leczeniu mięsaków podścieliskowych przewodu pokarmowego. Głównym tematem zainteresowań i badań naukowych dr n. med. Agnieszki Woźniak jest optymalizacja terapii przeciwnowotworowej w warunkach doświadczalnych, zwłaszcza ocena skuteczności terapeutycznej klasycznych jak



i eksperymentalnych leków wykazujących aktywność molekularną. Cykl prac poświęcono również zagadnieniom pierwotnej i wtórnej oporności na leki stosowane w terapii celowanej mięsaków i próbie stworzenia na bazie badań przedklinicznych modeli terapeutycznych rozszerzonych o kolejne leki eksperymentalne. Cykl prac składający się na osiągnięcie naukowe jest fragmentem znacznie większej całości, temat wiodący był rozwijany przez Habilitantkę praktycznie od czasu ukończenia studiów. Analiza przedłożonego dorobku naukowego wskazuje, że Habilitantka jest bez wątpienia ekspertem w tej dziedzinie. Habilitantka była pierwszym autorem w trzech i drugim autorem w pozostałych trzech pracach. Ich łączna wartość współczynnika oddziaływania (Impact Factor – IF) wynosi: **44.252**.

Szczegółowe zagadnienia, poruszane w cyklu publikacji dotyczyły:

1. Oceny znaczenia prognostycznego mutacji KIT/PDGFRA w guzach stromalnych przewodu pokarmowego;
2. Prób zastosowania połączonego leczenia Imatinibem z inhibitorami PI3K w modelu biologicznym w oparciu o ksenografty mysie oraz ocena efektywności terapii oraz jej wpływ na czas utrzymywania się odpowiedzi po zakończonym leczeniu;
3. Znaczenia genotypu guza jako niezależnego prognostycznego czynnika w przypadku guzów o lokalizacji żołądkowej w oparciu o dane z polskiej bazy danych jak również z ConticaGIST;
4. Oceny efektywności terapeutycznej CK6 (monoklonalnego przeciwciała KIT) w leczeniu mięsaków w badaniach przedklinicznych z zastosowaniem ksenograftów mysich;
5. Potwierdzenia aktywności Cabozantinibu w leczeniu mięsaków podścieliskowych w mysich ksenograftach z obecnością różnych typów mutacji.

W ramach wyodrębnionego cyklu prac Habilitantka podjęła się oceny roli różnych typów mutacji w grupie pacjentów w ramach Polskiego Rejestru GIST i kolejno Europejskiego programu sieci doskonałości ConticaNET. Badaczka wykazała niezależne znaczenie prognostyczne specyficznych typów mutacji, w szczególności *KIT 557/558 del* dla zlokalizowanych GIST o lokalizacji żołądkowej, nieleczonych TKI. Ma to szczególne znaczenia w procesie kwalifikacji chorych do leczenia adiuwantowego. Badacze określili algorytm postępowania biorąc pod uwagę nie tylko cechy kliniczne lecz również

molekularne guza, traktując je jako dodatkowy czynnik prognostyczny ryzyka nawrotu nowotworu. Istotnym problemem leczenia terapią ukierunkowaną molekularnie pozostaje zjawisko pierwotnej i wtórnej oporności na leczenie. Przyjmując, że jednym z głównych mechanizmów nabytej oporności jest pojawienie się wtórnych mutacji w domenie kinazowej receptorów Habilitantka opisuje obecny stan wiedzy na ten temat z uwzględnieniem nowych inhibitorów KIT/PDGFR, w tym leków nakierowanych na zmutowane formy receptorów. W celu przeprowadzenia badań nad biologią opornych na leczenie GIST zespół badaczy opracował mysie modele badawcze GIST do przedklinicznego określenia aktywności nowych leków. Jednym z nich, który oceniono w modelu przedklinicznym było CK6 – ludzkie przeciwciała anti-KIT stosowane samodzielnie lub w skojarzeniu z Imatinibem i Sunitynibem. Udokumentowano brak skuteczności a nawet zmniejszenie efektu przeciwnowotworowego w przypadku kombinacji leczenia CK6 z TKI. Zaś monoterapia przy użyciu CK6 nie wpływała na apoptozę i proliferację komórek nowotworowych. Kolejnym celem badawczym była ocena aktywności kabozantynibu – inhibitora wielokinazowego w modelach mysich charakteryzującymi się różnymi mutacjami w genie KIT. Wnioski z badania dowodzą wyższej skuteczności zastosowania cabozantinibu w modelu TKI-opornym oraz porównywalne w modelu TKI-wrażliwym. Może to dowodzić wyższej aktywności wobec dodatkowej aktywności antyangiogennej w oparciu o cabozantinib w przypadku opornych GIST na Imatinib i Sunitynib. Wnioski z powyższej pracy stanowiły podstawę rozpoczęcia badań klinicznych u chorych z GIST opornych na inhibitory TK.

Aktywność szlaków sygnałowych PI3K/AKT/mTOR jest niezbędna dla wzrostu guzów opornych na Imatinib. W toku kolejnej pracy Habilitantka udowodniła, że zastosowanie inhibitorów PI3K może prowadzić do zahamowania wzrostu guzów GIST o różnym stopniu nasilenia zmian. Podjęte leczenie skojarzone w oparciu o Imatinib i inhibitor PI3K sprzyja osiąganiu lepszych wyników w modelu doświadczalnym. Wnioski z pracy stanowiły podstawę rejestracji dwóch badań klinicznych aktualnie prowadzonych.

Wniosek

Na podstawie analizy dotychczasowego dorobku naukowego, w szczególności cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe, biorąc pod uwagę wybitny, ukierunkowany warsztat naukowy, rozwinięty w toku wieloletniej współpracy międzynarodowej, ugruntowaną pozycję badacza, oraz działalność dydaktyczną Habilitantki, zgodnie z art. 16 Ustawy z dnia 18 marca 2011 o zmianie Ustawy



– Prawo o Szkolnictwie Wyższym, Ustawy o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz o zmianie niektórych ustaw, a także rozporządzeniem Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 01 września 2011 roku w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego, zwracam się do Wysokiej Rady Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Curie Skłodowskiej o nadanie dr n. med. Agnieszce Woźniak stopnia doktora habilitowanego.

Lublin, 03.08.2018 r.

dr hab. n. med. Sławomir Mondziuk
specjalista onkologii klinicznej
chorób wewnętrznych i alergologii
- 7066406 -

