

Poznań, dn. 24 września 2018 r.

O C E N A

Osiągnięcia naukowego oraz aktywności naukowej dr n. biol. Agnieszki Woźniak w postępowaniu habilitacyjnym prowadzonym przez Radę Naukową Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Dr n. biol. Agnieszka Woźniak jest absolwentką kierunku farmacji Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Gdańsku (obecnie Gdański Uniwersytet Medyczny - GUMed) – praca magisterska (1996 r.) pt.: *„Zastosowanie testu wymiany chromatyd siostrzanych chromosomów człowieka w ocenie mutagenności pochodnej pirazyno CH/NH-kwasów”* oraz kierunku biotechnologia Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii, Uniwersytet Gdański i Akademia Medyczna w Gdańsku. Drugą pracę magisterską pt.: *Badania molekularne i Cytogenetyczne w niedrobnokomórkowym raku płuc* obroniła w 1996 r. W 2001 roku na podstawie rozprawy pt.: *„Utrata heterozygotyczności wybranych markerów z chromosomu 22q oraz mutacji genu KITC w komórkach nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego człowieka”* przygotowanej na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Gdańsku, uzyskała stopień doktora nauk medycznych. W roku 2006 uzyskała specjalizację z diagnostyki laboratoryjnej, specjalność genetyka kliniczna.

Obecnie kandydatka pełni funkcję menadżera naukowego (research manager) w Laboratory of Experimental Oncology, Dept. of Oncology, KU Leuven-University of Leuven, w Belgii. W latach 1997-2008 zatrudniona była w Katedrze i Zakładzie Biologii i Genetyki Akademii Medycznej w Gdańsku, początkowo na stanowisku starszego referenta inżynierijno-technicznego, kolejno asystenta i adiunkta. Dr Agnieszka Woźniak brała udział w szkoleniach zagranicznych w Bradford, Londynie, Washington, Helsinkach oraz Dreźnie oraz Leuven (łącznie 41 miesięcy).

Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe zatytułowane: „*Podłoże molekularne i terapia celowana w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego człowieka*”, kandydatka przedstawiła w formie cyklu siedmiu tematycznie powiązanych publikacji, z czego 6 jest oryginalnych i jedna przeglądowa. Wszystkie prace opublikowano w pismach recenzowanych (baza JCR) o łącznym **IF = 44,252** (zakres: 2.390 – 8.772) oraz **265 punktów MNiSW**. Publikacje ukazały się drukiem w latach 2012-2017. W 3 publikacjach kandydatka jest pierwszym autorem, w 3 drugim równoznacznie z pierwszym, w jednej ostatnim. W czterech publikacjach jest autorem korespondencyjnym. Swoją udział w publikacjach autorka ocenia na 60-70%. Powyższe fakty wskazują na wiodącą rolę Dr Agnieszki Woźniak w przedstawionym cyklu publikacji.

Tematyka osiągnięcia naukowego jest bardzo aktualna, szczególnie w perspektywie ostatnich przełomów diagnostycznych i terapeutycznych w onkologii molekularnej. Guzy GIST należą do grupy nowotworów, które historycznie należą do pierwszych poddanych terapii ukierunkowanej i stanowią klasyczny przykład skuteczności tego typu strategii. Niestety w trakcie leczenia rozwinąć się może oporność na inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI), zarówno pierwotna jak i wtórna, ta pierwsza spowodowana obecnością substytucji *PDGFRA* p.D842V lub duplikacji w eksonie 9 genu *KIT*. Oporność wtórna powodowana jest przez zmiany w genach kodujących białka szlaków komórkowych np. *PI3KCA*, *PTEN* lub aktywacji RKT. Wszystkie przedstawione publikacje dotyczą różnych aspektów choroby GIST. Celem głównym osiągnięcia była ocena znaczenia prognostycznego mutacji *KIT/PDGFRA* jako czynnika prognostycznego nawrotu choroby. Ponadto, przedkliniczne testowanie leków *in vivo* w modelu *xenograftów* GIST pobranych od chorych i przeszczepionych myszom. W badaniach modelowych autorka skupiła się na różnych inhibitorach *KIT* (przeciwciała anti-*KIT*), inhibitorze hamującym jednocześnie kilka receptorów czy inhibitorach hamujących aktywność *PI3K*. W pracy przeglądowej przedstawiła nowe cele terapeutyczne GIST.

Założenia przeprowadzonych badań i ich weryfikację Dr Agnieszka Woźniak przedstawiła w serii powiązanych publikacji. Najogólniej wynikiem osiągnięcia jest istotne poszerzenie wiedzy dotyczącej molekularnych mechanizmów związanych z patogenezą GIST, jak i identyfikacją nowych celów terapeutycznych poprzez rozwój technologii xenotransplantacji tkanek ludzkich do myszy. Kandydatka zidentyfikowała podtyp GIST i przeprowadziła walidację stosowania imatynibu wskazując na ograniczenia powyższej terapii w leczeniu adiuwantowym. Wykazała brak efektów terapeutycznych przeciwciała a-KIT jako monoterapii oraz terapii skojarzonej. Badania przedkliniczne Dr Woźniak doprowadziły do inicjacji badań klinicznych kabozatynibu u chorych na GIST oporny na leczenie imatynibem i sunitynibem.

Przedstawione osiągnięcie jest oryginalne, innowacyjne i niesie ze sobą istotny potencjał aplikacyjny.

Ocena dorobku naukowego

Dorobek naukowy Dr n. med. Agnieszki Woźniak obejmuje 82 publikacje, w tym 61 prac oryginalnych, 12 opisów przypadków i 9 publikacji przeglądowych, **IF = 330,514; 1921 punktów KBN/MNiSW**. Przed doktoratem, kandydatka była współautorem 6 publikacji o łącznym **IF = 17,088; 75 KBN/MNiSW** oraz 19 doniesień zjazdowych. Po uzyskaniu stopnia doktora dorobek kandydatki wzrósł wielokrotnie – 76 prac (57 oryginalnych, 10 opisów przypadków, 9 prac przeglądowych). W tym czasie Kandydatka zaprezentowała 7 doniesień ustnych oraz 138 plakatowych na krajowych i międzynarodowych konferencjach. Jest współautorką 30 rozdziałów w monografiach, w tym 15 w języku angielskim. Liczba **cytowań wynosi 2207** (bez autocytowań), **index Hirscha = 25** (Web of Science)

Prace badawcze Dr Agnieszki Woźniak poza osiągnięciem naukowych tematycznie dotyczyły: (i) Molekularnej charakterystyki niedrobnokomórkowego raka płuc; (ii) Uczestnictwa w tworzeniu Polskiego Rejestru GIST; (iii) Badań translacyjnych w rzadkich nowotworach; (iv) Znaczenia różnych ścieżek sygnalizacyjnych w patogenezie i progresji nowotworów u dzieci;

Kandydatka realizowała 16 grantów w tym jako kierownik, główny wykonawca lub koordynator. Ponadto, była lub jest koordynatorem 16 projektów prowadzonych we współpracy z firmami farmaceutycznymi.

Dr Anna Woźniak była i jest członkiem licznych konsorcjów badawczych, m.inn. „XenoSarc”, „CONTICANET”, „TRANSCAN2”, „ConticaGIST”, „STBSG”, EORTC.

Osiągnięcia dydaktyczne i propagowanie nauki

Habilitantka w trakcie dotychczasowej kariery naukowej była aktywnie zaangażowana w procesie dydaktycznym i popularyzującym naukę. W latach 1997-2008 prowadziła zajęcia dydaktyczne (wykłady, seminaria, ćwiczenia) na kierunku, lekarskim, dentystycznym, pielęgniarstwa, medycyny laboratoryjnej, lekarskim dla studentów anglojęzycznych Akademii Medycznej w Gdańsku oraz GUMed. Była opiekunem 5-ciu prac magisterskich, promotorem pomocniczym 4 prac magisterskich i opiekunem naukowym 7 prac doktorskich. W latach 2009-2014 w Belgii prowadziła seminaria „*Hot Topics in Oncology*”. Od 2013 r. prowadzi 5-tygodniowe staże dla studentów „*Biomedical Sciences*”. Prowadzi zajęcia dla doktorantów.

Recenzowała 16 publikacji w 7 renomowanych pismach fachowych oraz 9 projektów międzynarodowych i krajowych (Translational Research Advisory Committee, EORTC, FNP, Liddy Shriver Sarcoma Initiative. Jest członkiem komitetów naukowych: *Polish Annals of Medicine, Oncology in Clinical Practice*.

W latach 1993-1999 jako wolentariusz była członkiem Grupy Ratownictwa Specjalnego i Medycznego Polskiego Czerwonego Krzyża.

Wnioski końcowe

Osiągnięcie naukowe kandydatki jest oryginalne o dużej wartości poznawczej i aplikacyjnej. Całkowity dorobek naukowy jest imponujący o wysokim współczynniku oddziaływania. Publikacje są często cytowane, a współczynnik oddziaływania oraz indeks Hirscha są wysoce ponad przeciętne. **Dr n. biol. Agnieszka Woźniak spełnia kryteria do nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego o co wnioskuje, a aktywność naukowa i dorobek kandydatki zasługują na wyróżnienie.**

Kierownik Katedry

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Mackiewicz