



INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ
IM. LUDWIKA HIRSZFELDA
POLSKIEJ AKADEMII NAUK
Centrum Doskonałości : IMMUNE

Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław, POLSKA
Telefon: (+48-71) 337 11 72, (+48-71) 370 99 30 Fax: (+48-71) 337 21 71
www.iitd.pan.wroc.pl

Prof. dr hab. Leon Strządała
Zakład Onkologii Doświadczalnej

Wrocław, 04.03.2021

RECENZJA

osiągnięcia naukowego, aktywności naukowej, dydaktycznej i współpracy naukowej dr. n. med. Tomasza Cichonia, adiunkta w Centrum Badań Translacyjnych i Biologii Molekularnej Nowotworów, Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowego Instytut Badaczy, Oddział w Gliwicach, w toczącym się postępowaniu habilitacyjnym w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Informacje podstawowe

Dr Tomasz Cichoń rozpoczął pracę naukową już jako student piątego roku studiów Wydziału Chemicznego Politechniki Śląskiej, gdzie został zatrudniony na stanowisku technika w Zakładzie Biologii Molekularnej Centrum Onkologii w Gliwicach, w zespole prof. Stanisława Szali. Pod kierownictwem prof. S. Szali wykonał pracę magisterską pt.: „Oczyszczanie preparatów plazmidowego DNA od endotoksyn oraz jej wpływ na transfekcje *in vitro* i *in vivo*”, którą obronił na Politechnice Śląskiej. Wyniki pracy magisterskiej zostały opublikowane w Acta Biochim. Pol. w roku 2001. W tym roku został zatrudniony w macierzystym Zakładzie na stanowisku asystenta naukowo-badawczego, a w roku 2006 po obronie z wyróżnieniem pracy doktorskiej pt.: „Antyangiogenna terapia genowa w hamowaniu przerzutów doświadczalnych u myszy” wykonanej pod kierunkiem prof. S. Szali, został zatrudniony na stanowisku adiunkta na którym pracuje do dzisiejszego dnia.

Ocena osiągnięcia naukowego stanowiącego jedno-tematyczny cykl publikacji pod wspólnym tytułem „Komórki mezenchymalne w naprawie uszkodzonej tkanki mięśniowej”

Cykl składa się z czterech artykułów opublikowanych w latach 2016-2019 w czasopismach o wartości współczynnika IF od 2,806 do 5,753 (sumarycznie 18,791). Publikacje dotyczą możliwości wykorzystania komórek mezenchymalnych (MSC) w naprawie uszkodzonej tkanki mięśniowej. Dr T. Cichoń podjął w swej pracy habilitacyjnej próbę zmierzenia się z istotnym problemem współczesnej medycyny, zwłaszcza kardiologii. Habilitant uznał, że populacja komórek MSC (CD105+CD34-) izolowanych ze zdrowej części ludzkiego mięśnia sercowego (usuwanych podczas transplantacji) może być wykorzystana do terapii komórkowej pozawałowego mięśnia sercowego u ludzi. W badaniach na mysim modelu niedokrwiennej kończyny oraz po doświadczalnym wywołaniu zawału mięśnia sercowego wykazano, że podanie komórek MSC zwiększa liczbę naczyń krwionośnych w bliżniej pozawałowej zwiększając jednocześnie wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory serca, natomiast w grupie kontrolnej nastąpił dalszy spadek kurczliwości serca (pub. 4).

W oparciu o uzyskane wyniki Habilitant przygotował projekt grantowy pt.: "Rola IL-6 wydzielanej przez MSC w powstawaniu naczyń krwionośnych" którego został kierownikiem. Wykorzystał tym razem ludzkie komórki hADSC izolowane z podskórnej tkanki tłuszczowej brzucha do sprawdzenia postawionej hipotezy, że przeszczepione komórki hADSC wydzielając IL-6 aktywują makrofagi M2, które stymulują powstawanie nowych naczyń krwionośnych i naprawę uszkodzonego mięśnia. W serii doświadczeń stwierdzono, że zablokowanie IL-6 przeciwciałem, hamuje napływ makrofagów oraz zmniejsza angiogenezę. Ponadto podanie w miejsce uszkodzenia wyłącznie ludzkiej IL-6 zwiększało liczbę makrofagów oraz liczbę naczyń. Jednak najlepsze wyniki uzyskano w grupie otrzymującej hADSC. W ten sposób potwierdzono, że naprawa uszkodzonego mięśnia przez wszczepione komórki hADSC, związana jest z wydzielaniem IL-6 i następnie z aktywacją makrofagów M2 i stymulacją angiogenezy (pub. 3).

Następnym logicznym celem badań było ustalenie, czy obserwowana poprawa ukrwienia przekłada się na naprawę uszkodzeń mięśnia i poprawę jego funkcji po podaniu komórek hADSC. Założono, że do oceny postępu naprawy uszkodzeń tkanki mięśniowej możliwe będzie dokonanie tego za pomocą obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI). Założenie okazało się słuszne i wykazano, że MRI pozwala ocenić postępy terapii komórkowej uszkodzonego niedokrwieniem mięśnia. W trzecim dniu po podaniu komórek hADSC, wykazano zwiększony czas relaksacji w porównaniu do kontroli a w dniu siódmym zmiany badanych parametrów wiązały się z napływem makrofagów M2 oraz obecnością regenerujących się małych włókien (pub. 1).

Ważnym praktycznym aspektem terapii komórkowej jest uzyskanie dużej liczby komórek o zachowanej aktywności w stosunkowo krótkim czasie i bezpiecznych do zastosowania klinicznego. Chodziło o znalezienie takich warunków hodowli *in vitro* komórek hADSC, aby uzyskać jak najwyższą kinetykę wzrostu, nie wpływając jednocześnie na ich morfologię, fenotyp, potencjał do różnicowania i potencjał klonogeny oraz ważną cechę jaką jest zdolność do wydzielania cytokin. Jednocześnie pożywka nie powinna zawierać antygenów pochodzenia zwierzęcego np. płodowej surowicy bydlęcej. Kryteria takie spełniała pożywka hodowlana alfa MEM z dodatkiem 10% lizatu z ludzkich płytek (pub. 2).

Podsumowując, opisane wyniki w osiągnięciu naukowym są interesujące i dobrze udokumentowane, mogą więc stanowić podstawę szerszych badań podobnych układów. Wybór tematu badań jest istotny i ma, co nie zawsze się zdarza, także potencjalny wymiar praktyczny, być może przekładający się na wspomaganie leczenia osób z chorobami niedokrwieniami mięśnia sercowego. Badania mają element nowości, a prace zostały już zauważone przez środowisko naukowe i są cytowane, osiągając liczbę cytowań zależną od czasu ukazania się publikacji. Praca z roku 2016 cytowana była 20 razy, prace z roku 2019: najstarsza 9 razy i kolejne 4 razy i z listopada 2019 1 raz. Istotnym zagadnieniem przy dokonaniu recenzji jest ocena udziału Habilitanta w powstanie prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego. Dr Tomasz Cichoń jest autorem korespondencyjnym w dwóch pracach, co wskazuje na jego istotny wkład w powstaniu tych prac. Natomiast w pracy z Cell Proliferation z 2019 jest ostatnim autorem, ale nie jest autorem korespondencyjnym a w pracy z PLOS One jednym ze współautorów. Z tych powodów szczegółowo przeanalizowałem oświadczenia wszystkich współautorów, ze wszystkich prac wskazanych do osiągnięcia naukowego, oraz oświadczenia samego Habilitanta. Stwierdziłem, że w żadnym oświadczeniu nikt ze współautorów nie podał udziału w formułowaniu koncepcji badań i planowaniu doświadczeń. Z drugiej strony dr Tomasz Cichoń podaje w określeniu swojego udziału w trzech z czterech wymienionych publikacjach, opracowanie koncepcji badań i zaprojektowanie doświadczeń, co jest wystarczające do uznania jego wiodącej roli w przedstawionych pracach. Natomiast w czwartej pracy udział w zaprojektowaniu doświadczeń oraz podobnie jak w trzech poprzednich, analizę uzyskanych wyników oraz udział w redagowaniu manuskryptu. W oświadczeniach współautorzy podali jako swój udział w pracach wymienionych jako osiągnięcie naukowe dr. T. Cichonia, wykonanie poszczególnych badań i analizę ich wyników oraz udział w redagowaniu manuskryptu. Nie znalazłem natomiast informacji o ich udziale w przygotowaniu koncepcji i zaplanowaniu

doświadczeń. Tak więc, na podstawie przedstawionych dokumentów mogę stwierdzić, że rola dr. Tomasza Cichonia w powstaniu prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego była wiodąca.

Zatem stwierdzam, że osiągnięcie naukowe pt.: "Komórki mezenchymalne w naprawie uszkodzonej tkanki mięśniowej " przedstawione przez dr. Tomasza Cichonia spełnia podstawowe kryteria habilitacyjne od strony merytorycznej w rozumieniu ustawy o tytule i stopniach naukowych.

Ocena aktywności naukowej, dydaktycznej, organizacyjnej i współpracy naukowej

Głównym kierunkiem zainteresowań naukowych dr. T. Cichonia jest poszukiwanie nowych strategii terapeutycznych i leków przeciwnowotworowych angażujących mikrośrodowisko guza za pomocą nowoczesnych technik molekularnych i komórkowych na modelach zwierzęcych. Poznawanie mechanizmów interakcji guza nowotworowego z jego mikrośrodowiskiem doprowadziło Habilitanta do rozpoczęcia badań nad wykorzystaniem mezenchymalnych komórek zrębu do naprawy uszkodzonej tkanki. Badania te prowadzi nadal, co pozwoli w niedługim czasie na rozpoczęcie badań klinicznych.

Drugim kierunkiem zainteresowań dr. T. Cichonia są badania nad opracowaniem przeciwnowotworowej terapii komórkowej opartej o zmodyfikowane genetycznie makrofagi M1. Aktualnie badania te prowadzi jako kierownik projektu „Wykorzystanie modyfikowanych genetycznie ex vivo makrofagów M1 w terapii przeciwnowotworowej”. Ponadto we współpracy z Oddziałem Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Ostrawie prowadzi badania nad terapią przeciwnowotworową za pomocą komórek NK.

Jego dorobek naukowy obejmuje współautorstwo rozdziału w monografii Cancer Immunology: Bench to Bedside Immunotherapy of Cancers z 2015 roku, Springer-Verlag oraz jest autorem lub współautorem 40 publikacji oraz 88 doniesień zjazdowych ustnych i plakatowych na konferencjach krajowych i zagranicznych. Sumaryczny IF Jego prac wynosi 101,712. Całkowita liczba cytowań wg Web of Science wynosi 545 a wg Scopus 573. Indeks Hirscha wynosi 13. Liczby te wskazują, że wartość dorobku naukowego Habilitanta mierzona naukometrycznie, jest moim zdaniem, więcej niż zadowalający przy postępowaniu habilitacyjnym.

Z dorobku publikacyjnego dr. T. Cichonia wynika, że posiada On umiejętność pracy w zespole zarówno jako kierujący grupą badawczą, jak i członek zespołu. Ta umiejętność

zasługuje na szczególne podkreślenie, gdyż obecnie postęp w naukach biomedycznych zależy od dobrej współpracy pomiędzy biologami molekularnymi i klinicystami.

Dr T. Cichoń jest również skuteczny w pozyskiwaniu środków finansowych na swoje badania, co uwidoczniło się w uzyskaniu czterech grantów (kierownik projektów badawczych) przyznanych przez KBN, MNiSW, NCN Opus oraz jako wykonawca w siedemnastu grantach. W roku 2010 uzyskał nagrodę Dyrektora Centrum Onkologii - Oddział w Gliwicach za pozyskiwanie środków europejskich.

Habilitant odbył szereg staży i szkoleń w ośrodkach naukowych w Polsce. Z obowiązku recenzenta odnotowuję brak stażu w ośrodkach zagranicznych.

Reasumując, stwierdzam, że dorobek naukowy dr. T. Cichonia w zakresie nie wchodzącym do jego osiągnięcia naukowego wskazuje na Jego kompetencje naukowe, biegłość warsztatową i jest wyraźnie ukierunkowany. Może to świadczyć o zdolności Habilitanta do podejmowania samodzielnych decyzji w projektowaniu i kierowaniu badaniami naukowymi prowadzącymi do uzyskania odpowiedzi na postawiony problem naukowy.

Aktywność naukowa dr. T. Cichonia związana jest nie tylko z prowadzeniem badań podstawowych, ale obejmuje również umiejętne połączenie uzyskanych wyników z zastosowaniem w klinice. W tym aspekcie, jako istotne osiągnięcie naukowe należy również zaliczyć wykazanie możliwości zastosowania ludzkich komórek hADSC w leczeniu choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego.

Dr T. Cichoń nawiązał w latach 2003-2010 współpracę naukową ze Śląskim Centrum Chorób Serca (SCCS) w Zabrze w ramach projektu „Angiogeneza w niedokrwiennej kończynie tylnej królika po stymulacji genami kodującymi czynniki wzrostu fibroblastów i hepatocytów” oraz projektu "Sercowe komórki macierzyste i progenitorowe - nowa metoda regeneracji uszkodzonego serca". Ponadto uczestniczy w bilateralnej współpracy pomiędzy University of Ostrava i Oddziałem NIO w Gliwicach.

Należy podkreślić Jego zdolności organizatorskie. Zaplanował i zorganizował w macierzystym Zakładzie laboratorium wykonujące badania immunohistochemiczne i immunofluorescencyjne na skrawkach mrożeniowych i parafinowych. Był pomysłodawcą oraz współautorem utworzenia Centrum Badań Translacyjnych w Dziedzinie Onkologii Molekularnej. Habilitantowi powierzono również utworzenie, unowocześnienie i wyposażenie instytutowej zwierzętarni w ramach Laboratorium Terapii Doświadczalnej.

Habilitant jest laureatem sześciu nagród i wyróżnień za prace naukowe i organizacyjne.

Dr T. Cichoń jest członkiem Polskiego Towarzystwa Badań Radiacyjnych. Drugą kadencję jest członkiem Lokalnej Komisji Etycznej w Katowicach ds. Doświadczeń na Zwierzętach.

Działalność dydaktyczna dr. T. Cichonia obejmuje szkolenie osób wykonujących procedury związane z wykorzystaniem zwierząt do celów naukowych i dydaktycznych. Przez cztery lata prowadził wykłady dla studentów Politechniki Śląskiej w Katedrze Chemii Organicznej, Bioorganicznej i Biotechnologii, a w latach 2015-2018 wykłady w ramach kursów CMKP. Szkolił w sumie 12 wolontariuszy i w latach 2011-2019 był opiekunem 25 praktykantów i stażystów wyższych uczelni. Był opiekunem 6 magistrantów, współpromotorem w 6 licencjatach i jednej pracy magisterskiej. Ponadto był współpromotorem rozprawy doktorskiej E. Pilny z Politechniki Śląskiej pt.: „Właściwości proangiogenne mezenchymalnych komórek zrębu izolowanych z ludzkiej tkanki tłuszczowej”.

Dorobek dydaktyczny dr. T. Cichonia należy uznać za wystarczający w postępowaniu habilitacyjnym zważywszy, że nie jest pracownikiem uczelni.

Konkluzja

W mojej ocenie przedstawiony dorobek naukowy dr. n. med. Tomasza Cichonia spełnia wymogi stawiane samodzielnemu pracownikowi naukowemu. Wskazuje na Jego umiejętność stawiania istotnych pytań naukowych, przedstawiania hipotez badawczych, projektowania odpowiednich, rozstrzygających eksperymentów oraz zdobywania środków na ich przeprowadzenie. Uzyskane przez Habilitanta wyniki stanowią poważny i oryginalny wkład w badaniach w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne. Stwierdzam, że osiągnięcie naukowe oraz pozostała aktywność naukowa, dydaktyczna i organizacyjna dr. n. med. Tomasza Cichonia spełnia wymogi stawiane w Ustawie z dnia 14.03.2003 o stopniach i tytule naukowym (Dz. U.Z 2003r. Nr 65 z późn. zm.) oraz w Rozporządzeniu MNiSW z dnia 01.09.2011r. w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego (Dz. U. Z 2011r. Nr196, poz. 1165).


Prof. dr hab. Leon Strzdała