



UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra i Zakład Genetyki

prof. dr hab. Maria M. Sasiadek

Wrocław, 08. 03. 2021

Ocena

osiągnięć naukowych, aktywności naukowej oraz dorobku dydaktycznego, popularyzatorskiego i współpracy międzynarodowej pana doktora nauk medycznych Tomasza Cichonia w postępowaniu habilitacyjnym w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne, wykonana na podstawie decyzji Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego.

Pan dr nauk medycznych w dziedzinie biologii medycznej, Tomasz Cichoń, stopień magistra inżyniera uzyskał w 2000r. na Wydziale Chemicznym, Politechniki Śląskiej na podstawie pracy pt. „Oczyszczanie preparatów plazmidowego DNA od endotoksyny oraz jej wpływ na transfekcje *in vitro* i *in vivo*”, która została wykonana w Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Gliwicach. Stopień doktora nauk medycznych w dziedzinie biologii medycznej otrzymał w 2005r na podstawie dysertacji pt. „Antyangiogenna terapia genowa w hamowaniu doświadczalnych przerzutów u myszy”. Promotorem w obu postępowaniach był pan prof. Stanisław Szala.

Kandydat przez całe dotychczasowe życie zawodowe był związany z Centrum Onkologii – Instytutem Marii Skłodowskiej-Curie w Gliwicach. Początkowo (przed ukończeniem studiów) pracował na stanowisku technika, a kolejno na stanowisku chemika, asystenta, adiunkta w Zakładzie Biologii Molekularnej. Od 2010 pracuje na stanowisku adiunkta w Centrum Badań Translacyjnych i Biologii Molekularnej Nowotworów Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego.

Ocena „osiągnięcia naukowego”

Informacje ogólne:

Przedstawione mi do oceny osiągnięcie naukowe zatytułowane „Komórki mezenchymalne w naprawie uszkodzonej tkanki mięśniowej” stanowi cykl 4 publikacji oryginalnych, opublikowanych w latach 2016-2019. Sumaryczny IF tych prac wynosi 18.791. W trzech spośród tych publikacji Habilitant jest ostatnim autorem.

Współautorzy artykułów złożyli oświadczenia, w których potwierdzili dominujący i twórczy wkład dr Cichonia w opracowanie koncepcji, realizację badań i przygotowanie manuskryptów.

W skład cyklu weszły następujące publikacje:

Skorupa A, Ciszek M, Pilny E, Smolarczyk R, Jarosz-Biej M, Boguszewicz Ł, Krakowczyk Ł, Szala S, Sokół M, Cichoń T. Monitoring of diffusion properties and transverse relaxation time of mouse ischaemic muscle after administration of human mesenchymal stromal cells derived from adipose tissue, Cell Prolif. 2019;52(6):e12672.

Czapla J, Matuszczak S, Kulik K, Wiśniewska E, Pilny E, Jarosz-Biej M, Smolarczyk R, Sirek T, Zembala MO, Zembala M, Szala S, Cichoń T. The effect of culture media on large-scale expansion and characteristic of adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells, Stem Cell Res Ther. 2019;10(1):235.

Pilny E, Smolarczyk R, Jarosz-Biej M, Hadyk A, Skorupa A, Ciszek M, Krakowczyk Ł, Kułach N, Gillner D, Sokół M, Szala S, Cichoń T. Human ADSC xenograft through IL-6 secretion activates M2 macrophages responsible for the repair of damaged muscle tissue, Stem Cell Res Ther. 2019;10(1):93.

Czapla J, Matuszczak S, Wiśniewska E, Jarosz-Biej M, Smolarczyk R, Cichoń T, Głowala-Kosińska M, Śliwka J, Garbacz M, Szczypior M, Jaźwiec T, Langrzyk A, Zembala M, Szala S. Human Cardiac Mesenchymal Stromal Cells with CD105+CD34- Phenotype Enhance the Function of Post-Infarction Heart in Mice, PLoS ONE. 2016;11(7): e0158745.

1. Ocena merytoryczna pracy:

Celem badań Kandydata było zbadanie, czy komórki mezenchymalne mogą być wykorzystane w naprawie tkanki mięśniowej.

Dr Cichoń hipotezę badawczą oparł o zidentyfikowane wcześniej, przez innych badaczy, właściwości komórek mezenchymalnych (Mesenchymal Stromal Cells, MSC), które mają zdolność do immunostymulacji, właściwości proangiogenne, antyapoptotyczne, oraz mają zdolność do remodelacji macierzy pozakomórkowej oraz stymulacji proliferacji komórek macierzystych i progenitorowych. Jak wskazuje Autor, MSC są już wykorzystywane w „leczeniu wielu chorób, kardiologicznych, ortopedycznych hematologicznych neurologicznych i autoimmunologicznych”, a wg. „Clinical Trials zarejestrowano dotychczas ponad 1400 badań klinicznych z wykorzystaniem MSC”.

Prace badawcze, których wyniki zostały przedstawione w publikacjach będących podstawą wniosku habilitacyjnego, były prowadzone w ramach dwóch projektów badawczych.

Pierwszy z tych projektów pt. „Sercowe komórki macierzyste i progenitorowe – nowa metoda regeneracji uszkodzonego serca” był realizowany w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka „Dotacje na inwestycje” (2010r). W tym projekcie Autorzy podjęli się weryfikacji hipotezy, że komórki mezenchymalne o fenotypie CD105+CD34- mogą być skutecznie wykorzystane do terapii komórkowej uszko-

dzzonego mięśnia sercowego. Hipotezę oparli na wcześniej opublikowanych pracach, przedstawiających właściwości MSC. Badania przeprowadzili na komórkach mezenchymalnych o fenotypie CD105+CD34-, wyizolowanych z serca ludzkiego (podczas transplantacji serca). W trakcie doświadczenia został oceniony ich potencjał regeneracyjny na modelu mysim zawału serca i niedokrwionej kończyny. W badaniach *in vitro* wykazano, że pobrane komórki mają zdolność do różnicowania się w kierunku adipocytów, osteoblastów i chondroblastów, a także że wydzielają interleukinę 6 i 8 oraz cząsteczki GRO. W doświadczeniach na myszach wykazano wysoce pozytywny wpływ badanych komórek na regenerację uszkodzonych mięśni, poprzez przyspieszenie procesów regeneracji, zmniejszenie blizny pozawałowej i znaczną poprawę efektów czynnościowych regenerowanych narządów. Wyniki te zostały opublikowane w 2016 r w PLoS ONE, a dr Cichoń był jednym z autorów publikacji.

Wyniki tego etapu badań stały się punktem wyjścia do kolejnych doświadczeń, realizowanych w projekcie NCN, kierowanym przez Habilitanta (OPUS, „Rola cytokiny IL-6 wydzielanej przez mezenchymalne komórki zrębu (MSC) w powstawaniu nowych naczyń krwionośnych). Szczegółowym celem badawczym projektu było „wyjaśnienie mechanizmu naprawy uszkodzonego/niedokrwionego mięśnia z wykorzystaniem MSC”. W doświadczeniu wykorzystano ludzkie MSC, izolowane z tkanki tłuszczowej okolic brzucha (human adipose tissue-derived stromal cells; hADSC). Wybór komórek do badania był uzasadniony łatwością ich pozyskania (najczęściej w trakcie liposukcji) oraz dużą liczbą pozyskiwanych tak komórek. Badania zostały przeprowadzone na modelu mysim. Na podstawie obserwacji własnej, wskazującej że wokół hADSC pojawia się naciek immunosupresyjnych i proangiogennych makrofagów, Autorzy sformułowali hipotezę, że główną rolę w procesie naprawy odgrywa IL-6, która jest wydzielana przez makrofagi. W myśl tej teorii IL-6 aktywuje makrofagi M2, które stymulują neoangiogenezę i naprawę uszkodzonej tkanki. Wyniki przeprowadzonych badań potwierdziły postawioną hipotezę, a jej weryfikację przeprowadzono w kolejnych eksperymentach na modelu mysich.

Wyniki tego etapu badań zostały opublikowane w 2019r w Stem Cell Res Ther., a dr Cichoń jest ostatnim autorem w tej publikacji.

Pilny E, Smolarczyk R, Jarosz-Biej M, Hadyk A, Skorupa A, Ciszek M, Krakowczyk Ł, Kułach N, Gillner D, Sokół M, Szala S, Cichoń T. Human ADSC xenograft through IL-6 secretion activates M2 macrophages responsible for the repair of damaged muscle tissue, Stem Cell Res Ther. 2019;10(1):93.

Dla oceny przebiegu naprawy uszkodzonego mięśnia leczeniu komórkowym hADSC, dr Cichon i wsp. zastosowali badanie MRI z wykorzystaniem opcji dla oceny wieloparametrycznej badanej tkanki oraz dyfuzyjne obrazowanie tensorowe, pozwalające na ocenę dyfuzji płynów w badanej tkance. Przeprowadzone badania wykazały efektywny proces naprawy uszkodzonej tkanki pod wpływem hADSC, a ponadto wykazały duży potencjał zastosowanej metody dla oceny postępów terapii komórkowej.

Wyniki zostały opublikowane w artykule pt.:

Pilny E, Smolarczyk R, Jarosz-Biej M, Hadyk A, Skorupa A, Cisek M, Krakowczyk Ł, Kułach N, Gillner D, Sokół M, Szala S, Cichoń T. Human ADSC xenograft through IL-6 secretion activates M2 macrophages responsible for the repair of damaged muscle tissue, Stem Cell Res Ther. 2019;10(1):93.

Kolejnym krokiem Autorów, zmierzającym do optymalizacji badanej metody postępowania terapeutycznego było opracowanie metody hodowli hADSC tak, aby możliwe było uzyskanie maksymalnej liczby komórek w możliwie krótkim czasie. Autorzy przeprowadzili badania trzech różnych pożywek hodowlanych, wzbogaconych różnymi suplementami (lizatem z ludzkich płytek lub surowica bydlęcą z dodatkiem ludzkiego czynnika wzrostu). Autorzy zaproponowali optymalne warunki prowadzenia hodowli komórek hADSC, a wyniki badań opublikowali:

Czapla J, Matuszczak S, Wiśniewska E, Jarosz-Biej M, Smolarczyk R, Cichoń T, Głowala-Kosińska M, Śliwka J, Garbacz M, Szczypior M, Jaźwiec T, Langrzyk A, Zembala M, Szala S. Human Cardiac Mesenchymal Stromal Cells with CD105+CD34- Phenotype Enhance the Function of Post-Infarction Heart in Mice, PLoS ONE. 2016;11(7): e0158745.

Dr Cichoń podsumował habilitacyjny cykl publikacji wnioskami (cytuje):

1. Ludzkie mezenchymalne komórki zrębu wykazują dużą skuteczność w naprawie uszkodzonego w wyniku niedokrwienia mięśnia.
2. Jeden z możliwych mechanizmów naprawy uszkodzonego w wyniku niedokrwienia mięśnia z wykorzystaniem hADSC polega na wydzielaniu przez te komórki interleukiny 6, która aktywuje makrofagi o fenotypie M2, stymulujące powstawanie nowych naczyń krwionośnych.
3. Możliwa jest hodowla hADSC, w pożywkach nie zawierających antygenów pochodzenia zwierzęcego, pozwalająca na uzyskanie dużej liczby komórek do bezpiecznego zastosowania klinicznego.
4. Technika obrazowania metodą rezonansu magnetycznego pozwala na skuteczną ocenę postępów terapii komórkowej uszkodzonego na skutek niedokrwienia mięśnia z wykorzystaniem hADSC.

Habilitant podsumował przedstawiane wyniki badań stwierdzeniem, że wprowadzić doprowadziły do istotnych odkryć i stanowiły odpowiedź na pytania zawarte w podsumowaniu hipotezy badawczej, ale jest jeszcze szereg ważnych, a dotychczas nierozwiązanych zagadnień i nakreślił krótki plan dalszych badań.

Podsumowując analizę cyklu publikacji, który jest podstawą postępowania habilitacyjnego dr T. Cichonia, stwierdzam, że trafność i oryginalność tematyki badawczej podjętej przez pana dr Cichonia jest wysoka, zarówno z badawczego, jak i klinicznego punktu widzenia. Wyniki uzyskanych badań mają istotne znaczenie poznawcze, a szczególnie kliniczne. Za szczególnie wartościowy uważam fakt nakreślenia przez Habilitanta dalszej perspektywy badawczej. Dowodzi to, że jest On doświadczonym naukowcem, poszukującym odpowiedzi na aktualne problemy naukowe i kliniczne, a uzyskanie stopnia samodzielnego pracownika nauki nie stanowi dla niego zwięźnięcia kariery badawczej, ale otwarcie nowych możliwości samodzielnego prowadzenia dalszych badań.

Wszystkie publikacje z cyklu zostały opublikowane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym z przyznaniem współczynnikiem wpływu, a w związku z tym są bardzo starannie i rzetelnie przygotowane.

Poprawność redakcyjną tych prac oceniam jak najwyższą.

2. Ocena metodologiczna pracy:

- a. Autorzy publikacji cytowali artykuły adekwatne do problemu poruszanego w ich tekście, literatura była aktualna, a sposób wykorzystania informacji zawartych w cytowanych tekstach jest bez zarzutu.
- b. Problemy i hipotezy badawcze w każdym z artykułów cyklu są prawidłowo sformułowane, a przeprowadzone badania odpowiadają na postawione problemy.
- c. Narzędzia badawcze zostały dobrane bezbłędnie i zgodnie z aktualną wiedzą.

Uważam, że od strony metodologicznej publikacje Habilitanta są na najwyższym poziomie.

3. Ocena dorobku naukowego z wyłączeniem publikacji z cyklu habilitacyjnego:

- a. Dorobek naukowy Habilitanta z włączeniem publikacji z cyklu habilitacyjnego obejmuje 34 publikacje oryginalne, które ukazały się w czasopismach ze współczynnikiem wpływu (sumaryczny IF wyniósł 95.497 pkt i 1270 pkt. MNiSW), 4 publikacje poglądowe w czasopismach ze współczynnikiem wpływu (sumaryczny IF wyniósł 6.26pkt i 177pkt. MNiSW) oraz 2 prace opublikowane w czasopismach bez przyznanego IF (9 pkt MNiSW).
- b. Sumaryczny IF za wszystkie prace z udziałem Habilitanta wyniósł 101.712 (1393pkt. MNiSW), prace te były cytowane 545 razy bez autocytowań 507), a IH wynosi 13.

Ocena osiągnięć naukowo-badawczych:

Dorobek naukowy dr Cichonia, poza artykułami, które weszły w skład „dzieła” stanowi 36 publikacji (w 4 jest pierwszym autorem).

Jak wynika z analizy dorobku publikacyjnego Habilitanta, Jego zainteresowania naukowe koncentrowały się konsekwentnie wokół dwóch dużych problemów: molekularnych podstaw nowotworów (przede wszystkim czerniaka), głównie w aspekcie nowych metod terapeutycznych oraz zmian w niedokrwionym mięśniu sercowym, głównie w aspekcie molekularnych mechanizmów jego naprawy i nowatorskich metod leczenia.

Ten drugi kierunek badawczy dr Cichon rozwinął intensywnie po 2015r, kiedy został kierownikiem nowo zorganizowanego (przy Jego udziale) Banku Tkanek i Komórek w Laboratorium Medycyny Regeneracyjnej i Izolowanych Tkanek i Narządów Śląskiego Parku Technologii Medycznych Kardio-Med Silesia w Zabrze.

Prowadzone przez dr Cichonia badania były finansowane z 20 projektów, w 3 spośród tych projektów pełnił funkcję kierownika.

Wyniki badań dr Cichon i współautorzy przedstawili również w 66 prezentacjach (doniesieniach ustnych i plakatowych) na zjazdach międzynarodowych oraz krajowych.

Na podstawie analizy publikacji stwierdzam, że pan dr Cichon umie pracować zarówno, jako samodzielny badacz, kierujący zespołem, jak i członek zespołu badaczy, pod innym kierownictwem. Świadczy to dobrze zarówno o Jego umiejętnościach dostosowania się do grupy, jak i cechach osobowości takich jak otwartość i kreatywność.

Podsumowując, stwierdzam, że publikacje w których ważnym współautorem jest dr Cichon są pracami oryginalnymi, nowatorskimi i stanowią istotny wkład poznawczy oraz potencjalnie kliniczny. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że Habilitant prowadził badania finansowane z grantów, a w 3 grantach pełnił funkcję kierownika.

Ocena dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej

Dr Cichon w latach 2014-2018 prowadził przedmiot pt. „Metody badania aktywności biologicznej substancji” dla studentów Politechniki Śląskiej w Gliwicach, Katedry Chemii Organicznej, Bioorganicznej i Biotechnologii, przeprowadził dwa cykle wykładów organizowanych przez Narodowy Instytut Onkologii (w latach 2010 i 2017) oraz prowadził wykłady w ramach kursów CMKP w latach 2015-2018; był opiekunem 25 praktyk i stażów studenckich w latach 2011-2019; 6 prac magisterskich (2006-2017), współpromotorem 3 prac licencjackich (w 2020r) oraz 1 magisterskiej (2021), a obecnie jest współpromotorem jednej rozprawy doktorskiej.

2) Recenzowanie projektów międzynarodowych i krajowych:

Nie

3) Kierowanie międzynarodowymi lub krajowymi projektami badawczymi lub udział w takich projektach:

Dr Cichon kierował 3 krajowymi projektami badawczymi: 1 grantem KBN, jednym MNiSW oraz 1 grantem NCN (OPUS).

Brał udział w realizacji 18 krajowych projektów badawczych.

4) Otrzymane nagrody i wyróżnienia;

Dwie nagrody Dyrektora Centrum Onkologii – Inst oddz. W Gliwicach,

I nagroda za pracę naukową wykonana w Centrum Onkologii – Inst oddz. w Gliwicach (2002r)

III miejsce za plakat na Gliwickich Spotkaniach Naukowych (2004r)

Wyróżnienie pracy doktorskiej

5) Udział w konsorcjach i sieciach badawczych

Członek Lokalnej Komisji ds. Doświadczeń na Zwierzętach w Katowicach (od 2016r).

6) Kierowanie projektami realizowanymi we współpracy z naukowcami z innych ośrodków polskich i zagranicznych, a w przypadku badań stosowanych we współpracy z przedsiębiorcami;

Nie

7) Członkostwo w towarzystwach naukowych:

Członek Polskiego Towarzystwa Badań Radiacyjnych

8) Opieka naukowa nad studentami

Dr Cichon był opiekunem 25 praktyk i stażów studenckich w latach 2011-2019; 6 prac magisterskich (2006-2017), współpromotorem 3 prac licencjackich (w 2020r) oraz 1 magisterskiej (2021), a obecnie jest współpromotorem jednej rozprawy doktorskiej.

8) Staże w ośrodkach zagranicznych;

Brak

9) Wykonane ekspertyzy lub inne opracowania na zamówienie:

Brak

10) Udział w zespołach eksperckich i konkursowych (Nazwa zespołu, okres udziału habilitanta, cel lub tytuł działania zespołu, charakter udziału habilitanta (np. przewodniczący, sekretarz, członek, itp.)

Brak

11) Recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych oraz recenzowanie projektów międzynarodowych i krajowych

Brak

12) Opieka naukowa nad doktorantami w charakterze opiekuna naukowego lub promotora pomocniczego:

Dr Cichon obecnie jest współpromotorem jednej rozprawy doktorskiej

Podsumowując ten obszar działalności pana dr Tomasza Cichonia stwierdzam, że dorobek dydaktyczny jest bardzo skromny, ale w ocenie należy wziąć pod uwagę fakt, że Habilitant pracował w placówce naukowej, a nie dydaktycznej, czy też naukowo-dydaktycznej.

Uważam, że osiągnięcia Habilitanta w obszarze dydaktyki, a szczególnie działalności organizacyjnej nie w pełni spełniają wymogi stawianych kandydatom do uzyskania awansu naukowego na stopień doktora habilitowanego.

Wniosek końcowy

Na podstawie oceny przesłanej mi dokumentacji szczególnego osiągnięcia naukowego (w znaczeniu artykułu 16.2 ustawy) oraz osiągnięć naukowo-badawczych, mimo nie w pełni satysfakcjonującego dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej, stanowiących podstawę postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego, stwierdzam, że całokształt dorobku naukowego upoważnia pana dr Tomasza Cichonia do ubiegania się o status samodzielnego pracownika naukowego.

Dlatego też wnoszę do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego, o nadanie panu dr n. medycznych Tomaszowi Cichoniowi stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.