

Ocena

przedłożonego całokształtu dorobku naukowego oraz osiągnięcia naukowego Pana dr n. med. Tomasza Cichonia, w związku z wnioskiem o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego i nadania mu stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Opinia niniejsza powstała na podstawie materiałów przesłanych przez Radę Naukową Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie, za pośrednictwem Rady Doskonałości Naukowej w Warszawie.

Dokumenty zawierały wszelkie niezbędne informacje pozwalające na dokonanie opinii dotyczącej nadania stopnia doktora habilitowanego Kandydatowi.

Pan dr n med. Tomasz Cichoń uzyskał tytuł magistra inżyniera na Wydziale Chemicznym Politechniki Śląskiej w Gliwicach w 2000 roku. Praca magisterska została przygotowana w Centrum Onkologii Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Oddziale w Gliwicach.

Stopień dr nauk medycznych w dziedzinie biologii medycznej uzyskał w 2005r w wyniku nadania przez Radę Naukową Centrum Onkologii Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie za pracę pt.: „Antyangiogenna terapia genowa w hamowaniu doświadczalnych przerzutów u myszy”. Promotorem zarówno pracy magisterskiej jak i doktorskiej był Pan Prof. Stanisław Szala.

W okresie 1999-2010 pracował w Centrum Onkologii Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Oddziale w Gliwicach w Zakładzie Biologii Molekularnej kolejno na stanowiskach: technika (1999-2001), chemika (2001), asystenta (2001-2006) i adiunkta (2006-2010). Od 1.10.2010r był zatrudniony na stanowisku adiunkta w Centrum Badań Translacyjnych i Biologii Molekularnej Nowotworów, a od 1.01.2020r również na stanowisku adiunkta, w Narodowym

Instytucie Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach w Centrum Badań Translacyjnych i Biologii Molekularnej Nowotworów.

Ocena dorobku naukowego Habilitanta

Dorobek naukowy Pana Dr Tomasza Cichonia składa się zgodnie z załączoną analizą bibliometryczną opublikowanych prac naukowych ogółem z 41 prac (łącznie z pracami wchodzącymi w skład osiągnięcia naukowego) w tym:

- 5 publikacji przed uzyskaniem stopnia doktora (4 prace oryginalne i 1 pogładowa)
- 36 publikacji po uzyskaniu stopnia doktora (31 prac oryginalnych, 4 pogładowe i 1 rozdział w podręczniku międzynarodowym).

Łączny współczynnik IF dla całkowitego dorobku Pana dr Tomasza Cichonia wynosi 101,712, punktów KBN/MNiSW =1393, liczba cytowań 545, bez autocytowań 507 według *Web of Science*, a wg. *Scopus* liczba cytowani 573, a bez autocytowań 490.

Indeks Hirscha według bazy *Web of Science* 13, a według *Scopus* 14.

W związku z powyższym, ogólny dorobek Doktora Tomasza Cichonia mieści się powyżej standardowej średniej krajowej przedstawianych obecnie przewodów habilitacyjnych.

Główne zainteresowania naukowe, kierunki badań i osiągnięcia naukowe Habilitanta.

Habilitant od początku swojej kariery naukowej pracuje na mysich modelach doświadczalnych mysiego glejaka, raka nerki jak również modelu doświadczalnym przerzutów w płucach z wykorzystaniem mysiego czerniaka. Pracował również nad modelem niedokrwiennej kończyny u myszy.

W wyróżnionej pracy doktorskiej Kandydat zajmował się antyangiogenną terapią genową w hamowaniu doświadczalnych przerzutów u myszy.

Analiza publikacji Habilitanta pokazuje, iż dwa główne kierunki jego badań naukowych to prace doświadczalne dotyczące różnego rodzaju mysich nowotworów publikowane od 2001

roku oraz publikacje dotyczące uszkodzonej w wyniku niedotlenienia tkanki mięśniowej w tym głównie serca, publikowane od 2012r.

Wśród badań nad nowotworami największą część stanowią te dotyczące poszukiwania nowych terapii oraz leków przeciwnowotworowych. Prace te stanowią zdecydowanie największą część wszystkich publikacji Habilitanta.

Mniejsza liczba prac dotyczy badań nad mikrośrodowiskiem nowotworów oraz terapią antyangiogeną. W tych drugich były to badania dotyczące zastosowania czynników antyangiogennych oraz badania nad terapią skojarzoną opartą na połączeniu terapii antyangiogennej z chemioterapią.

Rozpoczęta w 2003 roku współpraca Dr Tomasza Cichonia ze Śląskim Centrum Chorób Serca w Zabrzu zaowocowała pracami nad stymulacją angiogenezy niedokrwionych kończyn u królika czy sercowych komórek macierzystych w aspekcie regeneracji uszkodzonego mięśnia sercowego. Tego typu badania stały się zaczątkiem prac, które weszły w skład osiągnięcia naukowego Habilitanta.

Habilitant uczestniczył lub uczestniczy w realizacji 20 projektów grantowych, z których w trzech był kierownikiem. Jeden grant aktualnie realizowany jest grantem międzynarodowym (2018-2021). Jest też współautorem i autorem 74 doniesień zjazdowych w tym 8. za granicą.

Habilitant odbył dwa staże krajowe: półroczny w 2001 roku w Zakładzie Immunologii Nowotworów w Poznaniu oraz w Laboratorium Medycyny Regeneracyjnej i Izolowanych Tkanek i Narządów Śląskiego Parku Technologii Medycznych Kardio-Med Silesia w Zabrzu (2015-2017r). Niestety nie ma w przebiegu Jego kariery naukowej żadnego stażu zagranicznego. Habilitant uczestniczył też w 7 krajowych kursach i szkoleniach.

Dr Tomasz Cichoń był kilkakrotnie nagradzany za osiągnięcia w pracy naukowej nagrodami krajowymi.

Struktura przedłożonego osiągnięcia naukowego habilitanta.

Przedłożone osiągnięcie naukowe zatytułowane: „Komórki mezenchymalne w naprawie uszkodzonej tkanki mięśniowej” stanowi cykl powiązanych tematycznie 4 prac oryginalnych dobranych wg. wymogów art. 267 ust 2 punkt 2 Ustawy.

1. 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. Int J Stem Cells. 2016;11(7). 10.1371/journal.pone.0158745.*
2. 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, 10:93.*
3. 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 Nov;52(6):e12672. doi: 10.1111/cpr.12672. Epub 2019 Aug 23.*
4. 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 Aug 5;10(1):235. doi: 10.1186/s13287-019-1331-9.*

Wszystkie prace zostały opublikowane w latach 2016-2019.

Łączny IF przedłożonych w ramach osiągnięcia naukowego prac wynosi 18,791, a punktów MNiSW - 335. Łączna liczba cytowań osiągnięcia naukowego na dzień 25.02.2021r wg. Web of Science – 34, a wg. Scopus – 29 (dane uzyskane od Pani mgr Wioletty Purc, Kierownika Biblioteki Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii – skan maila w załączeniu).

Habilitant w przypadku dwóch prac jest autorem korespondencyjnym. Niestety w żadnej z czterech publikacji nie jest pierwszym autorem.

Mezenchymalne komórki zrębu (MSC) to jedne z najintensywniej badanych komórek w ostatnich latach charakteryzujących się zróżnicowaną morfologią, różną ekspresją markerów

komórkowych i zdolnością do proliferacji. Komórki MSC wydzielają też wiele różnych czynników, m.in. proangiogenne, antyapoptotyczne, stymulujące proliferację komórkową oraz immunostymulujące. Wydzielane przez nie czynniki przeciwzapalne hamują reakcję zapalną, a dzięki wydzielanym cytokinom i czynnikom wzrostu mogą stymulować odbudowę uszkodzonych tkanek i narządów. Te cechy komórek MSC, można wykorzystać między innymi w regeneracji uszkodzonych tkanek i narządów, jak np. uszkodzonego zawałem serca czy gojenia się trudnych do wyleczenia ran.

Możliwość wykorzystania komórek mezenchymalnych do naprawy uszkodzonej tkanki mięśniowej była głównym celem przedstawionego do oceny osiągnięcia naukowego.

W pierwszej pracy opublikowanej w *PlosOne* w 2016r (Ad. 1) Autorzy postawili sobie za cel wyizolowanie komórek MSC o fenotypie CD105⁺CD34⁻ z ludzkiego mięśnia sercowego od 19 pacjentów oraz zbadanie ich terapeutycznego potencjału na mysim modelu niedokrwiennej kończyny i mysiego pozawałowego mięśnia sercowego. W przypadku niedokrwiennej kończyny zaobserwowano w porównaniu do grupy kontrolnej zwiększone unaczynienie mięśnia oraz jego szybszą odbudowę jak i poprawę funkcjonowania kończyny. W przypadku pozawałowego mięśnia sercowego podanie tych komórek ułatwiało szybkie gojenie rany. Zaobserwowano, w porównaniu do grupy kontrolnej, zmniejszenie wielkości rany pozawałowej oraz ilości kolagenu, przy jednoczesnym zwiększeniu angiogenezy w bliźnie pozawałowej oraz obszarach graniczących, co z kolei miało wpływ na poprawę pracy mięśnia pozawałowego (wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory).

Celem badawczym drugiej pracy wchodzącej w skład osiągnięcia naukowego (Ad. 2) było wyjaśnienie mechanizmu naprawy uszkodzonego mięśnia z wykorzystaniem ludzkich mezenchymalnych komórek zrębu izolowanych z podskórnej tkanki tłuszczowej (hADSC). Autorzy weryfikowali postawioną przez siebie hipotezę, w której przyjęli następujący mechanizm naprawy uszkodzonej tkanki z wykorzystaniem hADSC. hADSC podane do niedotlenionej kończyny wydzielają interleukinę 6, która aktywuje makrofagi M2 odpowiedzialne za tworzenie nowych naczyń i ostatecznie za naprawę uszkodzonej tkanki. Weryfikacja tej hipotezy poprzez doświadczenia wykluczające poszczególne elementy mechanizmu doprowadziła do wniosku, że mechanizm naprawy uszkodzonego mięśnia z

wykorzystaniem hADSC polega na wcześniej zaproponowanej hipotezie czyli wydzielaniu przez nie IL-6, która aktywując makrofagi M2 stymuluje angiogenezę.

Aby lepiej ocenić postępy i kinetykę naprawy uszkodzonej tkanki mięśniowej z wykorzystaniem ludzkich hADSC zastosowano metodę obrazowania w postaci rezonansu magnetycznego (MRI) pozwalającego na wieloparametryczną ocenę uszkodzonej tkanki. Wyniki tych badań zawarte są w publikacji z 2019 roku (Ad. 3). Analizowano dwa główne parametry: czas relaksacji poprzecznej (T2) oraz dyfuzyjne obrazowanie tensorowe (DTI), a dodatkowo korelowano je z obrazem histologicznym. Obserwację prowadzono przez 14 dni od momentu podwiązania tętnicy i podania hADSC. Najbardziej znaczące zmiany pomiędzy grupą, której podano hADSC, a kontrolną obserwowano około 3 i 7 dnia od wywołania niedotlenienia. W trzecim i siódmym dniu od podania ludzkich hADSC obserwowano znaczący wzrost parametru T2, który wzrasta na przykład przy martwicy, obrzęku i stanach zapalnych i wiązał się też ze zwiększoną infiltracją makrofagów M2 w niedokrwiennej kończynie uwidocznioną histologicznie pomiędzy 3 a 7 dniem. Po siódmym dniu stwierdzono również zmniejszenie wartości parametru λ_3 DTI świadczące o obecności regenerujących się małych włókien. Uzyskane wyniki podkreśliły ważną rolę makrofagów w procesie naprawy uszkodzonej niedokrwieniem tkanki mięśniowej oraz potwierdziły ogromny potencjał MRI jako narzędzia do monitorowania efektów terapii komórkowej.

Celem czwartej publikacji (Ad. 4) była ocena wpływu trzech rodzajów pożywek hodowlanych na kinetykę wzrostu hADSC, ich morfologię i fenotyp, zdolność do różnicowania, potencjał klonalny i sekretom. Nie zaobserwowano różnic w morfologii, fenotypie, potencjale do tworzenia klonów, profilu sekrecyjnym i czynnikach wzrostu hADSC. Zaobserwowano natomiast, że poziom wydzielania głównej interleukiny IL-6 był specyficzny dla dawcy oraz, że typ pożywki ma wpływ na kinetykę wzrostu hADSC. Praca ta wykazała też, że możliwa jest wydajna hodowla hADSC na pożywkach bez antygenów pochodzenia zwierzęcego pozwalając tym samym na bezpieczne zastosowania kliniczne.

Główne i najważniejsze wnioski płynące z opublikowanych prac to informacja, iż ludzkie mezenchymalne komórki zrębu wykazują dużą skuteczność w naprawie uszkodzonych w wyniku niedokrwienia mięśni oraz, że jeden z mechanizmów ich naprawy z

wykorzystaniem hADSC może polegać na wydzielaniu przez nie IL-6 z następującą aktywacją makrofagów M2 prowadzącą do angiogenezy.

W podsumowaniu można stwierdzić, że wysunięte przez Habilitanta wnioski z prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego są bardzo przydatne, z naukowego punktu widzenia, w aspekcie zrozumienia pleiotropowej roli komórek hADSC w procesach naprawy uszkodzonych przez niedokrwienie tkanek oraz klinicznego zastosowania ich w procesach regeneracyjnych.

Zbiór prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego jest dobrze dobrany, spójny i wykazuje rozwój naukowy Habilitanta.

Przedstawiony cykl prac jest oryginalnym i wartościowym wkładem przyczyniającym się do rozwoju nauk podstawowych i wiedzy medycznej ze znaczącym potencjałem aplikacji klinicznych.

Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Pan dr n med. Tomasz Cichoń w latach 2014-2018 prowadził wykłady w Katedrze Chemii Organicznej, Bioorganicznej i Biotechnologii, Politechniki Śląskiej w Gliwicach, będąc odpowiedzialny za przedmiot: „Metody badania aktywności biologicznej substancji”.

Prowadził również wykłady w ramach szkoleń i kursów CMKP.

Habilitant był opiekunem 6 prac magisterskich, współpromotorem 3 prac licencjackich, jednej magisterskiej oraz współpromotorem jednej pracy doktorskiej. Był też opiekunem wielu praktyk i staży studenckich oraz opiekunem wolontariatów.

Na działalność organizacyjną Pana dr n. med Tomasza Cichonia składa się, po uzyskaniu stopnia doktora, zaplanowanie i zorganizowanie laboratorium histochemicznego oraz zaangażowanie w przebudowę i wyposażenie zwierzętarni Instytutu. Był również pomysłodawcą, inicjatorem i współautorem utworzenia Centrum Badań Translacyjnych w Dziedzinie Onkologii Molekularnej. Projekt zyskał akceptację i wysoki grant finansowy, jednak nie był realizowany. Za zasługi w zdobywaniu środków europejskich w 2010r Habilitant został wyróżniony Nagrodą Dyrektora Centrum Onkologii - Instytutu oddział w Gliwicach.

Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Badań Radiacyjnych oraz członkiem Lokalnej Komisji ds. Doświadczeń na Zwierzętach w Katowicach.

Wniosek końcowy

W podsumowaniu oceny, po przeanalizowaniu całej dokumentacji dotyczącej całości dorobku oraz osiągnięcia naukowego Pana dr n. med. Tomasza Cichonia stwierdzam, że jest on duży i wartościowy merytorycznie. Dotychczasowa praca badawcza zaowocowała wartościowymi publikacjami pozwalającymi na uznanie Pana dr n. med. Tomasza Cichonia za samodzielnego naukowca posiadającego doświadczenie w zakresie prowadzenia prac badawczych.

Osiągnięcie naukowe stanowi oryginalne i wartościowe opracowanie naukowe, które wnosi szereg nowych i ważnych informacji dotyczących możliwości wykorzystania komórek mezenchymalnych do naprawy uszkodzonej tkanki mięśniowej, mogących mieć znaczący wkład do rozwoju nauki, odpowiada wymaganiom merytorycznym.

Przedstawiony do oceny całokształt osiągnięć naukowo-badawczych, dydaktycznych, organizacyjnych i współpracy naukowej Pana dr n. med. Tomasza Cichonia, upoważnia mnie do stwierdzenia, że osiągnięcia Kandydata spełniają kryteria określone w art. 219 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018r. (Dz. U. z dnia 30 sierpnia 2018r.) i stanowią podstawę do nadania Mu stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Zwracam się zatem do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego o dopuszczenie Pana dr n. med. Tomasza Cichonia do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

