

## Recenzja

### osiągnięć naukowych osiągnięć naukowych dr n. med. Tomasza Cichonia w związku z postępowaniem w sprawie nadania Jemu stopnia dra hab. w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie nauki medyczne

Dr Tomasz Cichoń jest adiunktem w Centrum Badań Translacyjnych i Biologii Molekularnej Nowotworów w Centrum Onkologii – Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej Curie w Gliwicach.

Przedstawioną niżej ocenę przeprowadziłem na podstawie dostarczonych mi następujących materiałów: (1) autoreferatu, (2) wykazu opublikowanych przez Habilitanta prac naukowych, (3) kopii publikacji stanowiących wskazanych przez Habilitanta jako osiągnięcie naukowe oraz oświadczenia współautorów.

#### Ocena formalna

Otrzymane przeze mnie materiały zostały starannie przygotowane i według mojej oceny spełniają wymogi formalne określone w Ustawie z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, ze zmianami Dz. U. z 2005 r. Nr 164, poz. 1365, Dz. U. z 2010 r. Nr 96, poz. 620 i Nr 182, poz. 1228 oraz Dz. U. z 2011 r. Nr 84 poz. 455).

#### Ocena merytoryczna

Jako osiągnięcie naukowe pt.: *"Komórki mezenchymalne w naprawie uszkodzonej tkanki łącznej"*, dr Cichoń wskazał cykl czterech publikacji, które ukazały się w pismach zagranicznych: *PLoS ONE* (2016), *Cell Proliferation* (2019) oraz dwie w *Stem Cell Res Ther* (2019). Łączny IF artykułów wynosi 18.8. Wymienione publikacje są wieloautorskie: w trzech dr Cichoń jest ostatnim autorem (w tym dwóch korespondencyjnym) a w jednej - szóstym. Z pisemnych oświadczeń pozostałych autorów oraz oświadczenia Kandydata wynika, że Jego udział w pracach zespołu polegał na opracowaniu koncepcji badania, zaprojektowaniu doświadczeń oraz udział w doświadczeniach ze zwierzętami. Ponadto w trzech artykułach analizował i interpretował uzyskane wyniki badań oraz redagował manuskrypty artykułów. Oświadczenia współautorów określają częściowe udziały poszczególnych autorów. Układ doświadczeń przeprowadzanych badań był złożony i wymagał współpracy wielu specjalistów – obrazowanie MRI myszy, barwienia immunohistochemiczne i ich mikroskopowa analiza, cytometria przepływowa, izolacja i hodowla *in vitro* komórek mezenchymalnych i in.

Mezenchymalne komórki zrębu (MSC) są przedmiotem zainteresowań wielu badaczy ze względu na potencjał terapeutyczny tych komórek polegający na sekrecji „czynników o właściwościach immunostymulujących, proangiogennych, antyapoptycznych oraz remodelujących macierz pozakomórkową”. Stosowane modyfikacje genetyczne tych komórek mogą kierunkować je do wytwarzania określonych substancji białkowych. Już teraz, komórki MSC są wykorzystywane w próbach terapii chorób kardiologicznych, kostnych, hematologicznych, neurologicznych i innych. Stąd też wybór kierunku badań Habilitanta był w pełni uzasadniony, bo często wobec braku możliwości leczenia przyczynowego, komórki MSC mogą stanowić rozwiązanie terapeutyczne. Dlatego też komórki MSC stanowią ważne wyzwanie nie tylko w naukach podstawowych ale i dla lekarzy klinicystów.

Jednym z celów badań, których wyniki stanowią osiągnięcie naukowe, było wyizolowanie z serc ludzkich populacji komórek MSC o fenotypie CD105<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup> i zastosowanie ich w ocenie stopnia potencjału regeneracyjnego tkanki mięśniowej. Użyto modelu mysiego w postaci niedokrwionych mięśni kończyn jako czynnik uszkodzający tę tkankę oraz indukowanych zawałów serca. Okazało się, że podawanie komórek CD105<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup> skutkowało poprawą ukrwienia kończyn zwierząt a podanie ich w okolicę blizny pozawałowej wpływało na poprawę parametrów pracy serca. Ponadto zidentyfikowano w pobliżu ww komórek MSC infiltrację makrofagów o fenotypie M2 i mniejszych ilości komórek M2.

Interesującym rozwinięciem badań były obserwacje nad rolą komórek MSC w produkcji cytokiny IL-6, która ma znaczenie w powstawaniu nowych naczyń krwionośnych. Zastosowano komórki mezenchymalne izolowane z podskórnej tkanki tłuszczowej (hADSC – *human adipose tissue derived stromal cells*). Zastosowano różne układy doświadczalne polegające na wykluczaniu różnych czynników w indukcji powstawania nowych naczyń. np. Stosując liposomy z kłodronianem indukowano deplecję makrofagów czy blokowanie ludzkiej IL-6. Wykazano, że można uzyskać naprawę uszkodzonych mięśni poprzez użycie komórek hADSC wydzielających IL-6, która „aktywuje makrofagi M2 stymulujących powstawanie nowych naczyń krwionośnych”.

Precyzję oceny stopnia naprawy uszkodzonej tkanki przez komórki hADSC zwiększyło zastosowanie metody rezonansu magnetycznego (MRI). Wieloparametryczna ocena uszkodzonej tkanki w czasie potwierdziła zjawisko udziału makrofagów M2 w naprawie niedokrwiennej tkance mięśniowej w porównaniu do grupy kontrolnej. Wykazano, że obrazowanie MRI „naprawianych tkanek” jest przydatną metodą w ocenie postępów terapii komórkowej. Myślę, że także w badaniach z użyciem innych czynników leczniczych.

Hodowle *in vitro* komórek hADSC są trudne w prowadzeniu i wykazują wysoką heterogenność zależną m.in. od dawców tych komórek. Kolejnym zadaniem dr Cichonia było opracowanie optymalnych warunków hodowli *in vitro* tych komórek. Poprzez zastosowanie różnych pożywek oraz innych komplementów stosowanych w hodowlach tkankowych uzyskano optymalną pożywkę hodowlaną złożoną z  $\alpha$ MEM z dodatkiem 10% lizatu z ludzkich płytek (hPL).

**Uważam, że wyniki badań dr Cichonia spełniają kryteria osiągnięcia naukowego** w zakresie poznania roli ludzkich komórek mezenchymalnych w naprawie uszkodzonych w wyniku niedokrwienia tkanek mięśniowych. Wskazują także na możliwość użycia mezenchymalnych komórek tłuszczowych w stymulacji rozwoju nowych naczyń krwionośnych. Z kolei opracowanie parametrów techniki obrazowej MRI oraz odpowiedniej pożywki do hodowli *in vitro* komórek hADSC jest osiągnięciem metodycznym. Jednak nie ma wątpliwości, że te modyfikacje umożliwiły przeprowadzenie precyzyjnych badań stanowiących osiągnięcie naukowe.

### **Ocena aktywności naukowej**

Dorobek naukowy dr Tomasza Cichonia, z wyłączeniem czterech prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, stanowi 40 publikacji (5 przed doktoratem). Łączny współczynnik oddziaływania IF jest wysoki wynosi ok. 101.7. Liczba cytowań wynosi 545 a indeks h=14. W *PubMed* znajduje się 51 artykułów kandydata gdzie w 9 jest pierwszym autorem i w 6 ostatnim autorem. Wygłosił jeden referat na konferencji zagranicznej i siedem na krajowych. Był autorem lub współautorem 52 doniesień plakatowych w tym sześć na konferencjach zagranicznych.

### **Uważam, że powyższy dorobek naukowy spełnia kryteria stopnia dr habilitowanego.**

Publikacje dr Cichonia po uzyskaniu stopnia doktora konsekwentnie dotyczą problemów nowotworów i to zarówno w badaniach doświadczalnych na modelach zwierzęcych jak i hodowlach komórkowych. Z prac doświadczalnych zwracają uwagę prace dotyczące czerniaka złośliwego m.in. badania na modelu mysim B16(F10). Są to poszukiwania substancji hamujących wzrost guzów czerniaka *in situ* bądź w hodowli *in vitro*. Scharakteryzowano szereg peptydów bądź antynowotworowym działaniu wprowadzanych także *in situ* w liposomach. Od około 2016 roku zainteresowania naukowe dr Cichonia skierowały się na mezenchymalne komórki macierzyste w leczeniu nie tylko chorób nowotworowych, ale w terapii uszkodzonych tkanek mięśni po zastosowaniu mysiego modelu "niedokrwienego".

Oceniając całościowo dorobek naukowy dr Cichonia stwierdzam, że ma on znaczące doświadczenie w badaniach eksperymentalnych z zakresu onkologii doświadczalnej. Dr Cichoń jest dobrym przykładem jak inżynier z wykształceniem chemicznym może aktywnie uczestniczyć w badaniach eksperymentalnych pomagając biologom w tworzeniu modeli doświadczalnych na zwierzętach i badaniu ludzkich tkanek.

### **Ocena dorobku dydaktycznego, organizacyjnego, popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej.**

Dr Cichonia nie obowiązuje pensum dydaktyczne z racji pracy w Instytucie. Niemniej prowadził wykłady z zakresu „metod badania aktywności biologicznej substancji” dla studentów Politechniki Śląskiej (2014-2018). Był organizatorem kursów szkoleniowych dla studentów Wydziału Biotechnologii z zakresu hodowli komórkowych i szkoleń osób zajmujących się hodowlą zwierząt laboratoryjnych.

Zwraca uwagę szerokie uczestnictwo dr Cichonia w realizacji 21 grantów naukowych: był kierownikiem czterech grantów i wykonawcą 17 grantów głównie z KBN, NCN i MNiSW. Świadczy to o tym, że dr Cichoń jest naukowcem z dużym doświadczeniem i przez to jest angażowany do współpracy przez innych jako wykonawca, jest kierownikiem czterech własnych grantów.

W CV nie znalazłem informacji na temat staży zagranicznych ani też kursów lub szkoleń w ośrodkach zagranicznych. Odbił dwa staże długoterminowe w polskich ośrodkach: w Zakładzie Immunologii Nowotworów w Poznaniu i Laboratorium Medycyny Regeneracyjnej i Izolowanych Tkanek i Narządów w Zabrze.

Był opiekunem 25 praktyk i staży studenckich w Instytucie. Opiekował się sześcioma magistrantami oraz był współpromotorem jednej rozprawy doktorskiej, trzech prac licencjackich i jednej magisterskiej.

Za „pozyskiwanie środków europejskich w 2010 roku” otrzymał nagrodę Dyrektora Centrum Onkologii – Instytutu w Gliwicach oraz drugą nagrodę za osiągnięcia naukowe. Otrzymał wyróżnienie Rady Naukowej w Instytucie za rozprawę doktorską.

### **Wniosek końcowy**

Cały dorobek naukowy dr Tomasza Cichonia wraz z osiągnięciem naukowym w zakresie biologii mezenchymalnych komórek macierzystych oraz osiągnięciami w zakresie pracy dydaktycznej i organizacyjnej spełniają kryteria stawiane na stopień dra habilitowanego, które zostały określone w art. 16 ustawy z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, ze zmianami Dz. U. z 2005 r. Nr 164, poz. 1365, Dz. U. z 2010 r. Nr 96, poz. 620 i Nr 182, poz. 1228 oraz Dz. U. z 2011 r. Nr 84 poz. 455).



Prof. dr hab. n. med. Janusz Limon  
Czł. rzec. PAN i PAU

Gdańsk-Strzyża, 1.V.2021 r.