

Poznań, 30 kwiecień 2021r.

Dr hab. med. Paweł Golusiński, Prof. UZ

Katedra Otorynolaryngologii i Chirurgii Szcękowo-Twarzowej
Collegium Medicum
Uniwersytet Zielonogórski

Katedra Chirurgii Szcękowo-Twarzowej
Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Recenzja osiągnięć Pani dr n.med. Agnieszki Mazurek ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Materiałem stanowiącym podstawę do napisania niniejszej recenzji stanowi osiągnięcie naukowe stanowiące cykl 5 publikacji naukowych opatrzonych zbiorczym tytułem: „*Rola pozakomórkowego DNA w diagnostyce nowotworów regionu głowy i szyi*”. Ponadto, analizie poddano dorobek naukowy habilitantki nie wchodzący w skład osiągnięcia naukowego oraz jej działalność dydaktyczną i organizacyjną.

Rozwój naukowy i przebieg pracy zawodowej:

Dr n. med. Agnieszka Mazurek od 2010 r. Pracuje na stanowisku adiunkta w Centrum Badań Translacyjnych i Biologii Molekularnej Nowotworów, Centrum Onkologii- Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach. W latach 2008-2010 była zatrudniona w Zakładzie Radioterapii tegoż Instytutu. W latach 2000-2003 habilitantka pracowała w Department of Neurobiology and Anatomy, Drexel University w Philadelphii, USA. W latach 1997-2003 pracowała na stanowisku biolog, a następnie asystent w latach 2003-2008 w

Zakładzie Biologii Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach.

W 1996r. Dr Mazurek, uzyskała dyplom magistra biologii po odbyciu studiów na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach. W 2007 r. Na podstawie rozprawy doktorskiej pod tytułem „*Rola neuropiliny-1 oraz semaforyn klasy trzeciej w procesie migracji komórek nowotworowych czerniaka B16*” napisanej pod kierunkiem prof. Zdzisława Krawczyka uchwałą Rady Naukowej Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie uzyskała stopień naukowy doktora nauk medycznych w dziedzinie biologia medyczna.

Ocena działalności naukowej

Dorobek naukowy habilitantki zawiera 70 publikacji pełnych oraz doniesień zjazdowych w czasopismach krajowych i zagranicznych oraz 257 wystąpień na kongresach oraz konferencjach krajowych i zagranicznych. Całkowity IF wynosi 38.654, a liczba punktów MNiSW wynosi 568. Liczba cytowań wg Web of Science to 198 (bez autocytowań 185), a wskaźnik Hirsha 9.

Tematyka prac nie wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, obejmuje generalnie zagadnienia zakresu biologii molekularnej, a uzyskane wyniki badań habilitantki mają charakter zarówno mechanistyczny wyjaśniający procesy biologiczne na modelach jak i translacyjny i są związane z nowotworami złośliwymi człowieka. Prace habilitantki odzwierciedlają jej zainteresowania na poszczególnych etapach kariery naukowej i stanowią pewne spójne cykle tematyczne:

- a. Rola semaforyn klasy 3 i neuropiliny-1 w procesie migracji komórek
- b. Badanie znaczenia białek rodziny szoku cieplnego w kancerogenezie.
- c. Poszukiwanie nowych markerów nowotworowych o znaczeniu prognostycznym lub predykcyjnym

Na podkreślenie zasługują badania naukowe habilitantki prowadzone w ramach trzyletniego stażu naukowego w Zakładzie Neurobiologii na Uniwersytecie w Drexel w USA, dotyczące znaczenia semaforyn, neuropilin oraz kinezyn w migracji aksonów do właściwych miejsc podczas rozwoju embrionalnego oraz postembrionalnego. Podjęta współpraca zaowocowała szeregiem publikacji, oraz dostarczyła materiału do złożenia rozprawy doktorskiej.

Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Dr Mazurek pełniła funkcję opiekuna dwóch dyplomowych prac magisterskich na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach, a także opiekuna naukowego stażystów i praktykantów kierunków Analityka Medyczna oraz Biotechnologia Medyczna Wydziału Nauk Farmaceutycznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego.

Podkreślenia wymaga fakt, że habilitantka pełniła funkcję kierownika w dwóch projektach badawczych finansowanych w ramach grantów naukowych Narodowego Centrum Nauki i Narodowego Centrum Badań i Rozwoju.

Ocena cyklu prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

W skład przedstawionego do recenzji osiągnięcia naukowego wchodzi cykl 5 publikacji oryginalnych które opatrzone zbiorczym tytułem: *„Rola pozakomórkowego DNA w diagnostyce nowotworów regionu głowy i szyi”*.

Wszystkie spośród przedstawionych artykułów, stanowią prace opublikowane w czasopismach zagranicznych. Habilitantka pełniła funkcję pierwszego autora oraz autora korespondencyjnego w czterech z nich, oraz drugiego współautora w jednej pracy. Łączny IF cyklu stanowiącego podstawę habilitacji wynosił 14,663 (MNI_{SW}=325)

W wstępie omówienia cyklu, autorka przedstawia rolę cfDNA oraz ctDNA jako potencjalnego źródła materiału genetycznego nowotworu, który może być pozyskany w prosty sposób z surowicy krwi krążącej chorego. Omówione zostają potencjalne przeszkody uniemożliwiające zastosowanie tak zwanej płynnej biopsji do uzyskania istotnych klinicznie informacji biologicznych. Habilitantka wskazuje, że obiecującym kierunkiem badania pozakomórkowego DNA we krwi jest oznaczanie biomarkerów specyficznych dla nowotworów, głównie mutacji lub DNA wirusowego. Następnie Dr Mazurek omawia rolę wirusa brodawczaka ludzkiego HPV jako istotnego czynnika etiopatogenetycznego dla rosnącej populacji chorych na raka płaskonabłonkowego regionu głowy i szyi, a w szczególności raka gardła środkowego. Przedstawia również pokrótce mechanizm integracji onkoprotein wirusowych w obręb genomu komórek nabłonkowych gospodarza. Autorka omawia istotne trudności diagnostyczne oraz prognostyczne związane z oceną chorych zwłaszcza po zakończonym leczeniu onkologicznym. Wskazuje na brak sprawdzonych, użytecznych klinicznie narzędzi molekularnych umożliwiających identyfikację potencjalnej wznowy procesu nowotworowego lub określenia aktywności biologicznej guza resztkowego.

W swojej pracy, autorka sformułowała cel główny polegający na postawieniu i testowaniu hipotezy zakładającej, że DNA HPV16 we krwi (cfHPV16) jest fragmentem DNA pochodzącym z nowotworu, którego wykrywanie we krwi świadczy o obecności aktywnej choroby nowotworowej. Przedstawiony cel, autorka precyzuje wskazując następujące cele szczegółowe: :

- poszerzenie wiedzy dotyczącej znaczenia stężenia całkowitego cfDNA we krwi,
- korelacji cfDNA z danymi klinicznymi,

- oszacowanie liczności wykrywanych zmian genetycznych bądź epigenetycznych u chorych na raka regionu głowy i szyi.

W celu realizacji wskazanych celów autorka w pierwszej kolejności opracowała optymalną metodykę detekcji HPV16 w osoczu. Na podstawie wcześniejszych badań, autorka udowodniła, że prawdopodobieństwo znalezienia DNA wirusa HPV16 u chorego z małą ilością cfDNA jest takie samo jak u chorego z wysokim poziomem cfDNA. Autorka wykazała, że pozytywny wynik cfHPV16 w osoczu korelował z lokalizacją guza w gardle środkowym.

W drugiej publikacji cyklu, autorka ocenia rolę detekcji DNA wirusowego dla wirusa EBV w surowicy chorych na raka nosogardła. Wykazała ona, że w guzach o wczesnym stopniu zaawansowania miejscowego T1-T2 pacjenci z ujemnym statusem EBV i zajętymi węzłami chłonnymi (N1-N3) mieli lepszą wyleczalność w porównaniu z pacjentami ze statusem dodatnim pod względem EBV i N0. Wyniki wskazały na potencjalną rolę DNA EBV jako czynnika prognostycznego dla chorych we wczesnym stadium raka nosogardła z guzami T1-T2.

Uzyskane wyniki wstępne, potwierdzające obiecujący potencjał kliniczny detekcji wirusowego DNA w surowicy krwi krążącej pozwolił na kontynuację badań. Autorka postanowiła sprawdzić potencjał HPV w osoczu jako markera wznowy w grupie chorych z guzami gardła środkowego, co w mojej ocenie jest logiczną konsekwencją zastosowania uzyskanych danych.

Analiza chorych z dodatnim wynikiem HPV w guzie wykazała czułość testu cfHPV16 w osoczu na poziomie 72%, a specyficzność na 100%. W końcowej fazie badań, habilitantka weryfikowała postawioną główną hipotezę, czyli zastosowania cfHPV16 we krwi jako płynnej biopsji w diagnostyce efektów leczenia chorych. W tym celu autorka zestawiała wyniki badań obrazowych oraz weryfikację histologiczną po 12 tygodniach od zakończonego leczenia z molekularną remisją cfHPV16 w surowicy chorych. Uzyskane wyniki wskazały czułość cfHPV16 na poziomie 100% i swoistość na 98%. Wartość predykcyjna dodatnia (PPV) cfHPV16 wynosiła 83%, a wartość predykcyjna ujemna 100%.

Ogólnie cykl prac stanowiący osiągnięcie naukowe habilitantki oceniam bardzo wysoko. Na szczególną uwagę zasługuje wysoka wartość naukowa wyrażona we wskaźniku IF wszystkich prac cyklu oraz fakt, że wszystkie zostały opublikowane w prestiżowych czasopiśmie o międzynarodowym zasięgu. Na uwagę zasługuje również niezwykle starannie dobrana metodologia badań, konsekwencja w wykorzystywaniu uzyskanych wyników do stawiania kolejnych hipotez, ale przede wszystkim niezmiernie dojrzałe i odpowiedzialne formułowanie wniosków opartych na uzyskanych wynikach. Zwieńczeniem prowadzonych przez dr Mazurek przez przeszło dekadę badań stało się opracowanie prawdziwie użytecznej klinicznie techniki diagnostycznej która z powodzeniem jest wykorzystywana w codziennej praktyce klinicznej oceny chorych z nowotworami głowy i szyi w Narodowym Centrum Onkologii w Gliwicach.

Podsumowanie:

Na podstawie analizy przedstawionego do recenzji osiągnięcia naukowego stwierdzam że stanowi ono niejako zwieńczenie wieloletniej pracy naukowej habilitantki. Należy podkreślić, że projekty realizowane przez dr Mazurek prowadzone były w oparciu środki finansowe pochodzące z o dwóch grantów NCN oraz NCBiR w których habilitantka pełniła rolę kierownika, co również identyfikuje ją jako dojrzałego, samodzielnego naukowca. Dr Mazurek posiada bardzo dobry i spójny dorobek naukowy, a oceniany cykl prac prezentuje niezmiernie logiczny i konsekwentny sposób wykorzystania uzyskiwanych danych. Ponadto na szczególną uwagę, zasługuje ponadprzeciętny potencjał translacyjny prowadzonych badań.

W związku z powyższym uważam, że dr Agnieszka Mazurek spełnia kryteria stawiane przed kandydatami na stopień doktora habilitowanego w świetle ustawy i wnioskuję do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej Curie-Państwowego Instytutu Badawczego, o kontynuację postępowania habilitacyjnego.

Dr hab. n. med. Paweł Gołusinski, prof UZ

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Paweł Gołusinski', written over the typed name.