



**INSTYTUT
GENETYKI CZŁOWIEKA**
POLSKIEJ AKADEMII NAUK

Poznań, 23.03.2023

ul. Strzeszyńska 32
60-479 Poznań

tel. +48/61/657 91 00
fax +48/61/823 32 35
e-mail: igcz@man.poznan.pl

www.igcz.poznan.pl

dr hab. Małgorzata Jarmuż-Szymczak
Zakład Genetyki Nowotworów
malgorzata.jarmuz-szymczak@igcz.poznan.pl

RECENZJA

w postępowaniu habilitacyjnym w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne dr Joanny Huszno

Podstawa przygotowania recenzji

Recenzja została wykonana na podstawie decyzji Rady Doskonałości Naukowej z dnia 22 grudnia 2022 roku (Nr DRKN.Z3.400.197.2022) oraz uchwały nr 14/2023 Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowego Instytutu Badawczego z dnia 18 stycznia 2023 roku wyznaczającej mnie jako recenzenta w postępowaniu habilitacyjnym dr Joanny Huszno. Ocenę opracowano na podstawie materiałów dostarczonych przez Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie- Państwowy Instytut Badawczy wraz z pismem przewodnim nr RNK-44/23 z dnia 25 stycznia 2023 roku.

Sylwetka Habilitantki

Doktor Joanna Huszno jest absolwentką Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach w zakresie Biologia Ogólna i Eksperymentalna oraz Wydziału Lekarskiego Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach. Dyplom ukończenia studiów magisterskich uzyskała 25 maja 2004 roku a dyplom ukończenia studiów wyższych lekarskich 26 czerwca 2007 roku na wyżej wymienionych uczelniach wyższych.

W latach 2004-2008 realizowała program studiów doktoranckich na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska w Katedrze Embriologii i Histologii Zwierząt zakończony obroną pracy doktorskiej pt. "Badania ultrastrukturalne gonady męskiej w cyklu rozrodczym dojrzałego samca *Danio rerio* (Teleostei; Cyprinidae)".

Habilitantka w 2014 roku uzyskała tytuł lekarza specjalisty w dziedzinie onkologia kliniczna a w 2019 roku tytuł lekarza specjalisty w dziedzinie genetyka kliniczna. Obecnie realizuje program specjalizacji z dziedziny radioterapia onkologiczna.

W latach 20006 -2007 dr Joanna Huszno była zatrudniona na stanowisku asystenta na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska w Katedrze Embriologii i Histologii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach a w roku 2008 została zatrudniona w Klinice Onkologii Klinicznej, Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Staż poddyplomowy odbyła w Szpitalu im L. Rydygiera w Katowicach Bogucicach (obecnie NZOZ Szpital Zakonu Bonifratrów pw. Aniołów Stróżów w Katowicach) (2007 2008) i po jego zakończeniu została zatrudniona w Klinice Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej Centrum Onkologii - Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach. W 2015 roku na drodze postępowania konkursowego została zatrudniona na stanowisku asystenta w Klinice Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej.

Obecnie pracuje jako starszy asystent specjalista w dziedzinie onkologii klinicznej i genetyki w Poradni Genetyki Onkologicznej i Diagnostyki Molekularnej oraz jako starszy asystent z Zakładzie Radioterapii w Narodowym Instytucie Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie w Gliwicach.

Ponadto wykształcenie medyczne i biologiczne uzupełniła o studia podyplomowe z dziedziny: Administracji i Zarządzania (Wydział Prawa i Administracji Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach); Zarządzanie projektem badawczym i komercjalizacja wyników badań (Wydział Zarządzania Uniwersytetu Ekonomicznego w Katowicach), Prawa w Ochronie Zdrowia (Wydział Prawa i Administracji Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach) oraz Medycyna Bólu (Medyczne Centrum Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum).

Ocena osiągnięcia naukowego pt. "Ocena wartości wybranych czynników molekularnych oraz wskaźników stanu zapalnego w prognozowaniu skuteczności i toksyczności systemowego leczenia chorych na raka piersi"

Osiągnięcie naukowe dr Joanny Huszno stanowi cykl ośmiu publikacji podzielony na dwie części. Łączny współczynnik wpływu *Impact Factor* (IF) prac wchodzących w skład cyklu wynosi 14,069 (MNIŚW = 334). Wszystkie prace wchodzące w skład cyklu są pracami oryginalnymi, opublikowanymi w latach 2013-2022, w których Habilitantka jest pierwszą i korespondencyjną autorką. Prace te prezentują wyniki badań po uzyskaniu stopnia doktora nauk biologicznych.

Sześć publikacji dotyczy oceny wartości prognostycznej wybranych markerów molekularnych oraz wskaźników stanu zapalnego u chorych na raka piersi natomiast dwie publikacje opisują uwarunkowania toksyczności chemioterapii i radioterapii u chorych na wczesnego raka piersi w zależności od markerów molekularnych.

W pierwszej części cyklu Habilitantka choć jasno nie określiła celu przeprowadziła ocenę wartości prognostycznej wybranych markerów molekularnych oraz wskaźników stanu zapalnego u chorych na raka piersi.

W pierwszej publikacji pt. „Prognostic value of the neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratio in breast cancer patients” Habilitantka przeanalizowała znaczenie współczynników neutrofilowo-limfocytarnego (NLR), płytkowo-limfocytarnego (PLR), monocytowo-limfocytarnego (MLR), jako czynników prognostycznych u chorych na raka piersi oraz zależność pomiędzy tymi wskaźnikami a uznanymi czynnikami klinicznymi i histopatologicznymi. Habilitantka wykazała, iż podwyższone wartości wskaźników MLR, NLR oraz PLR związane były z ujemnym statusem receptorów estrogenowych. Natomiast podwyższone wartości wskaźników NLR oraz PLR korelowały z obecnością czynników takich jak, młodszy wiek oraz wyższy stopień złośliwości histologicznej (G3). Moim zdaniem ważnym wnioskiem z tej pracy jest wykazanie, że wyższe wartości NLR i PLR były istotnie negatywnymi czynnikami prognostycznymi dla podgrup z TNBC, z negatywnym statusem receptorów estrogenowych (ER) oraz z wyższym stopniem złośliwości histologicznej G3.

Natomiast w publikacji pt. „The association of tumor lymphocyte infiltration with clinicopathological factors and survival in breast cancer” dr Joanna Huszno przeanalizowała zależność pomiędzy naciekami limfocytarnymi guza (TILs) (w stopniu od 0-3), a dobrze znanymi czynnikami klinicznymi i patomorfologicznymi u chorych na raka piersi. Po przeprowadzonych analizach Habilitantka stwierdziła, iż wyższy stopień nacieków limfocytarnych TILs (stopień 2 i 3) guza korelował z obecnością czynników takich jak: młodszy wiek chorych, ujemny status receptorów steroidowych zarówno estrogenowych, jak i progesteronowych, wyższy stopień złośliwości histologicznej (G3), nadekspresja receptora HER2 oraz podtyp raka piersi TNBC. Jednak czy zaobserwowanie, że wyższy stopień nacieków limfocytarnych TILs guza korelował z większą ilością negatywnych czynników prognostycznych w porównaniu do wskaźników PLR, NLR i MLR” pozwala na postawienie poniższego stwierdzenia: „Wydaje się, więc że stopień nacieków limfocytarnych TILs guza może być niezależnym, negatywnym czynnikiem prognostycznym”?

Uważam, iż powyższe badania dr Joanny Huszno wniosły istotną wiedzę do nauki i praktyki, pomimo, że pierwsze prace związane z naciekami limfocytarnymi oraz MLR, PLR oraz NLR ukazały się o wiele

wcześniej aniżeli prace Habilitantki, to jednak dotyczyły one w większości grup pacjentów o innym pochodzeniu etnicznym.

W publikacji pt. "*BRCA1* mutation in breast cancer patients: Analysis of prognostic factors and survival" przeprowadziła analizę zależności pomiędzy obecnością mutacji w genie *BRCA1*, a czynnikami klinicznymi i histopatologicznymi. Natomiast publikacji pt. „A Comparison between *CHEK2**1100delC/1157T Mutation Carrier and Noncarrier Breast Cancer Patients: A Clinicopathological Analysis” podjęła się analizy różnic pomiędzy chorymi na raka piersi z obecnością mutacji genu *CHEK2* (*CHEK2**1 100delC/1157T) a chorymi, u których mutacji nie stwierdzono w odniesieniu do czynników kliniczno-patologicznych, takich jak: status receptorów steroidowych (estrogenowe, progesteronowe), obecność nadekspresji receptora HER2, ekspresja Ki67, wielkość guza, obecność przerzutów nowotworowych w węzłach chłonnych, wiek chorych, stan menopauzalny, choroby nowotworowe w rodzinie oraz obecność raka drugiej piersi

W kolejnej publikacji pt: Molecular characteristics of breast cancer according to clinicopathological factors” Habilitantka również przeprowadziła ocenę zależności między czynnikami molekularnymi, takimi jak: mutacje genów *BRCA1/2*, *CHEK2*, *NOD2* a czynnikami kliniczno-histopatologicznymi u kobiet z rozpoznaniem raka piersi. Z powyższych analiz Habilitantka wyciągnęła następujące wnioski:

„Obecność mutacji genu *BRCA* wiązało się z ujemnym stanem receptorów steroidowych, wyższym stopniem złośliwości histologicznej (G3) oraz potrójnie negatywnym podtypem raka piersi (TNBC). U nosicieli mutacji w genie *CHEK2* obserwowano korzystne czynniki prognostyczne, takie jak, niski stopień złośliwości histologicznej guza G1-G2, dodatni status receptorów steroidowych oraz brak nadekspresji receptora HER2. W grupie chorych z mutacją genu *NOD2* obserwowano czynniki korzystne takie jak. węzły chłonne bez przerzutów oraz brak nadekspresji receptora HER2. Podtyp potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC) był charakterystyczny dla chorych obecnością mutacji genów *BRCA* oraz *NOD2*. Podtyp Luminalny A obserwowano u chorych z obecnością mutacji genów *CHEK2* i *NOD2*.”

Celem ostatniej z pierwszej części osiągnięcia publikacji pt. „Overall survival analysis of > 65-year-old patients with breast cancer based on their molecular, clinicopathological and laboratory factors” była charakterystyka chorych na raka piersi w wieku > 65 lat pod względem czynników klinicznych, histopatologicznych (podtyp histologiczny, stopień G, status receptorów steroidowych, obecność nadekspresji receptora HER2), molekularnych (obecność mutacji genów *BRCA1*, *CHEK2*, *NOD2*) oraz laboratoryjnych (poziom limfocytów, neutrofili, limfocytów, wskaźniki NLR, PLR, MLR). Habilitantka wykazała, że starszy wiek chorych był niezależnym negatywnym czynnikiem prognostycznym i korelował z występowaniem czynników korzystnych tj.: niższy stopień G1-G2, podtyp luminalny A raka piersi, dodatni status receptorów ER/PR, brak mutacji genu *BRCA1* oraz niższe wartości wskaźników NLR, PLR MLR a wyższy poziom limfocytów, niższe wartości wskaźników NLR, PLR, MLR oraz PLT charakterystyczne były dla starszego wieku chorych (>65 lat).

Celem drugiej części osiągnięcia dr Joanny Huszno była analiza uwarunkowania toksyczności chemioterapii i radioterapii u chorych na wczesnego raka piersi w zależności od markerów molekularnych (mutacja genów *BRCA1/BRCA2*). Analizy te opisała w dwóch publikacjach pt. "The influence of *BRCA1/BRCA2* mutations on toxicity related to chemotherapy and radiotherapy in early breast cancer patients” oraz "The risk factors of toxicity during chemotherapy and radiotherapy in breast cancer patients according to the presence of *BRCA* gene mutation” Habilitantka przeanalizowała zależność pomiędzy obecnością mutacji genów *BRCA* a działaniami niepożądanymi chemioterapii opartej na antracyklinach oraz radioterapii u chorych na raka piersi.

Habilitantka dowiodła, że obecność mutacji genu *BRCA* nie wpłynęła znacząco na częstość występowania odczynu popromiennego oraz ogólnej toksyczności chemioterapii. Ponadto wykazała, że nosicielki mutacji genów *BRCA* istotnie częściej narażone były na wystąpienie neutropenii na początku leczenia (po 1 cyklu chemioterapii) natomiast chore bez obecności mutacji na powikłania ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego (nudności i wymioty).

Podsumowując ocenę cyklu publikacji stanowiącego osiągnięcie naukowe będące podstawą wniosku o nadanie dr Joannie Huszno stopień doktora habilitowanego stwierdzam, iż zasługuje on na pozytywną opinię pomimo, że uważam, iż opis osiągnięcia w autoreferacie nie jest idealny. Badania przedstawione w publikacjach oryginalnych włączonych do cyklu zostały dobrze opracowane koncepcyjnie i w odpowiedni sposób zrealizowane. Prace są wartościowe a uzyskane przez Habilitantkę wyniki mają znaczenie dla nauki i praktyki. Szkoda tylko, że Habilitantka nie ustosunkowała się we wnioskach lub w podsumowaniu do tego czy i w jaki sposób przeprowadzone analizy uzupełniły systemy klasyfikacji raka piersi a także nie ustrzegła się przed pewnymi błędami np. w publikacjach są wymienione konkretne badane warianty sekwencji genów *BRCA1* i *BRCA2* a Habilitantka raz pisze, że badała mutacje w genie *BRCA1* a czasami *BRCA* a niekiedy *BRCA1/2*.

Ocena pozostałego dorobku naukowego (aktywność naukowa realizowana w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej w szczególności zagranicznej).

Podczas całej kariery naukowej dr Joanna Huszno wykazała się aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni instytucji naukowej tj.:

1. Uniwersytet Śląski w Katowicach,
2. Uniwersytet Jagielloński w Krakowie,
3. Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie. Państwowy Instytut Badawczy, w którym pracuje obecnie.

Zainteresowania naukowe (poza osiągnięciem) Habilitantki dotyczą czynników molekularnych, klinicznych oraz laboratoryjnych i patomorfologicznych w chorobach nowotworowych w szczególności raka piersi, raka nerki, nowotworów przewodu pokarmowego a także dermatosarkoma protuberans. Ze względu na tematykę sama Habilitantka pogrupowała je na osiem zagadnień badawczych dotyczących:

1. Analizy molekularnych, klinicznych, patomorfologicznych oraz laboratoryjnych czynników prognostycznych u mężczyzn chorych na raka piersi.
2. Analizy czynników molekularnych, klinicznych, histopatologicznych oraz wskaźników laboratoryjnych u chorych na raka piersi.
3. Roli polimorfizmów genowych w terapii przeciwnowotworowej (inhibitory kinazy tyrozynowej oraz przeciwciała ukierunkowane na cele molekularne) oraz roli farmakogenetyki i farmakokinetyki w leczeniu systemowym nowotworów.
4. Oceny powikłań leczenia systemowego nowotworów, zwłaszcza leczenia ukierunkowanego molekularnie.
5. Diagnostyki, leczenia oraz czynników klinicznych i patomorfologicznych w nowotworach przewodu pokarmowego (rak żołądka).
6. Diagnostyki, leczenia oraz czynników klinicznych, patomorfologicznych, molekularnych oraz laboratoryjnych w raku nerki.
7. Diagnostyki, leczenia oraz czynników klinicznych i patomorfologicznych w raku piersi.
8. Organizacji komórkowej gonady męskiej modelowego gatunku *Danio rerio* z uwzględnieniem analizy stereologicznej

Dorobek naukowy (poza osiągnięciem) dr Joanny Huszno obejmuje 14 prac z IF 31,013 oraz MEiN 334 (11 oryginalnych pełno tekstowych, dwie poglądowe i jeden list do redakcji), 29 prac bez IF (16 oryginalnych pełno tekstowych, 9 poglądowych, 4 opisy przypadków) oraz dwa rozdziały w podręcznikach krajowych. Na uznanie zasługuje fakt, iż dr Joanna Huszno jest odpowiednio pierwszym, drugim lub ostatnim autorem w 8/2/1 na 12 prac z IF oraz w 22/3/2 na 28 prac bez IF. Na wyróżnienie zasługuje również wysoka aktywność na krajowych (31 streszczeń) i międzynarodowych (40 streszczeń) konferencjach, w których w większości jest pierwszym autorem. Wygłosiła 10 referatów, dwa na konferencjach międzynarodowych i 8 na krajowych.

Ocena osiągnięć dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę.

W ramach działalności dydaktycznej Habilitantka prowadziła zajęcia ze studentami. Tematyka zajęć obejmowała embriologię zwierząt (Uniwersytet Śląski w Katowicach) i onkologię (Śląski

Uniwersytet Medyczny w Katowicach) oraz genetykę kliniczną. Ponadto prowadziła wykłady podczas konferencji edukacyjnych w dziedzinie onkologii klinicznej a także w ramach szkoleń w Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Gliwicach.

Dr Joanna Huszno jest członkiem następujących towarzystw naukowych:

Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, Polskiego Towarzystwa Onkologii, Europejskiego Onkologii Klinicznej (ESMO) oraz członkiem zarządu Śląskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej.

Habilitantka, choć sama nie zdobyła finansowania na badania naukowe, kierowała badaniem klinicznym NERO dotyczącym wpływu postrzegania wytycznych dotyczących profilaktyki wymiotów u chorych na nowotwory, leczonych powtarzającymi się cyklami chemioterapii w schematach o średnim lub wysokim potencjale emetogennym (MEC lub HEC) w Europie Wschodniej.

Uczestniczyła w miesięcznym stażu w Ośrodku Genomiki Medycznej OMICRON Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum oraz w Międzynarodowej Sesji Polsko-Greckiej w Grecji w Szpitalu Sismanoglio.

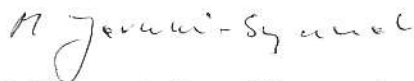
Habilitantka recenzowała prace oryginalne i przeglądowe w 21 czasopismach naukowych.

Dr Joanna Huszno otrzymała nagrodę Ministra Zdrowia za podręcznik akademicki oraz cztery wyróżnienia prac prezentowanych na konferencjach polskich (dwie) i zagranicznych (dwie).

Wniosek końcowy

Podsumowując stwierdzam, iż przedstawione powyżej osiągnięcia dr Joanny Huszno spełniają kryteria określone w art. 219 ust. 1 z dnia 20 lipca 2018 roku – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2020 roku poz.85 z późniejszymi zmianami).

W związku z powyższym zwracam się do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego o kontynuowanie postępowania o nadanie Pani dr Joannie Huszno stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.



dr hab. Małgorzata Jarmuż-Szymczak, prof. IGC