



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Instytut Onkologii

Dyrektor: Prof. zw. dr hab. n. med. Rodryg Ramlau

ul. Szamarzewskiego 84
60-569 Poznań

tel. 61 854 90 16; 854 90 40
tel./ fax 61 851 04 90
E-mail katedraonkologii@ump.edu.pl

Poznań, 06 kwietnia 2023r.

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Rutkowski
Zastępca Przewodniczącego Rady Naukowej
Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowego Instytutu Badawczego
ul. W.K. Roentgena 5
02-781 Warszawa

Szanowny Panie Profesorze,

W załączeniu przesyłam ocenę osiągnięcia naukowego dr Joanny Huszno w postępowaniu habilitacyjnym w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne pt. „Ocena wartości wybranych czynników molekularnych oraz wskaźników stanu zapalnego w prognozowaniu skuteczności i toksyczności systemowego leczenia chorych.”

Z poważaniem

Prof. zw. dr hab. n. med. Rodryg Ramlau

Dyrektor Instytutu Onkologii UMP



INSTYTUT ONKOLOGII

DYREKTOR: PROF. ZW. DR HAB. N. MED. RODRYG RAMLAU

ul. Szamarzewskiego 84
60-569 Poznań

tel. 61 854 90 16; 854 90 40

tel./ fax 61 851 04 90

E-mail katedraonkologii@ump.edu.pl

**Ocena dorobku naukowego, osiągnięcia naukowego oraz działalności
dydaktycznej i organizacyjnej dr n. biol. Joanny Huszno**

z Zakładu Radioterapii

Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie

Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach

Charakterystyka ogólna

Dr n. biol. Joanna Huszno jest absolwentką Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach, który ukończyła w roku 2004. W latach 2005-2006 odbyła studia podyplomowe na Wydziale Prawa i Administracji, Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach. W roku 2007 ukończyła studia wyższe na Wydziale Lekarskim Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach. W roku 2008 uzyskała stopień doktora nauk biologicznych na podstawie rozprawy doktorskiej "Badania ultrastrukturalne gonady męskiej w cyklu rozrodczym dojrzałego samca (Teleostei: Cyprinidae)" na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach. W latach 2012-2013 ukończyła studia podyplomowe w zakresie Zarządzania projektem badawczym i komercjalizacja wyników badań na Wydziale Zarządzania Uniwersytetu Ekonomicznego w Katowicach. W roku 2014 uzyskała stopień specjalisty w dziedzinie Onkologia Kliniczna, Centrum egzaminów Medycznych w Łodzi. W latach 2013-2014 odbyła studia podyplomowe w zakresie Prawa w Ochronie Zdrowia na Wydziale Prawa i Administracji, Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach. W latach 2015-2016 studia podyplomowe w zakresie Medycyna Bólu na Medycznym Centrum Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Jagiellońskiego. W 2019 roku uzyskała stopień specjalisty w dziedzinie Genetyka Kliniczna po odbyciu szkolenia w Katedrze i Zakładzie Biologii Ogólnej, Molekularnej i Genetyki Śląskiego Uniwersytetu Medycznego. Od roku 2019 jest w trakcie specjalizacji w dziedzinie Radioterapia Onkologiczna w Zakładzie Radioterapii Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach.

W latach 2006-2007 zatrudniona była jako asystent naukowo-dydaktyczny w Katedrze Histologii i Embriologii Zwierząt na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach. W latach 2007-2008 zatrudniona była jako lekarz stażysta w Szpitalu im. L. Rydygiera w Katowicach. W roku 2008 pracowała jako asystent naukowo-dydaktyczny w Klinice Onkologii Uniwersytetu Jagiellońskiego. W 2008-2014 zatrudniona była jako lekarz w trakcie specjalizacji w Państwowym Instytucie Badawczym Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach. W latach 2015-2019 pracowała jako asystent naukowy w Klinice Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej oraz przychodni Przyklinicznej i w I Klinice Radioterapii i Chemioterapii. W roku 2019 zatrudniona była jako starszy asystent na

Oddziale Onkologii Klinicznej Zagłębiowskiego Centrum Onkologii Szpitala Specjalistycznego im. Sz. Starkiewicza w Dąbrowie Górniczej. Aktualnie zatrudniona jest w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach jako starszy asystent specjalista z dziedziny Onkologia Kliniczna i Genetyka Kliniczna w Poradni Genetyki Onkologicznej i Diagnostyki Molekularnej oraz jako starszy asystent w trakcie specjalizacji z Radioterapii Onkologicznej w Zakładzie Radioterapii.

Ocena dorobku naukowego

Od początku swojej pracy zawodowej dr n. biol. Joanna Huszno wykazywała się znaczącą działalnością naukową. Dorobek naukowy obejmuje 32 prace oryginalnych (16 prac z Impact Factor i 16 bez IF), 11 prac poglądowych (2 z IF, 9 bez IF), 4 opisy przypadków (4 bez IF). Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych łączny IF wynosi 45,082 pkt, natomiast punktacja MNiSW- 1138 pkt. Liczba cytowań publikacji wg Web of Science wynosi 355 (bez autocytowań 346), wg Scopus wynosi 379 (bez autocytowań 371). Indeks Hirscha wynosi wg bazy Web of Science 11, a wg bazy Scopus 11.

Jest autorem lub współautorem 2 rozdziałów w podręcznikach.

Jest autorem lub współautorem 70 doniesień zjazdowych, w tym 39 ze zjazdów międzynarodowych oraz 31 ze zjazdów krajowych.

Poza pracami naukowymi wchodzącymi w skład osiągnięcia naukowego, które omawiam poniżej, habilitantka opublikowała prace związane z analizą molekularną, kliniczną, patomorfologiczną oraz laboratoryjną czynników prognostycznych u chorych na raka piersi, roli polimorfizmów genowych w terapii przeciwnowotworowej oraz roli farmakogenetyki i farmakokinetyki w leczeniu systemowym nowotworów, prace związane z powikłaniami leczenia systemowego nowotworów, zwłaszcza leczenia ukierunkowanego molekularnie. Habilitantka opublikowała również prace dotyczące diagnostyki, leczenia oraz czynników klinicznych patomorfologicznych w nowotworach przewodu pokarmowego, raku nerki oraz raku piersi. Szeroki zakres tematyczny publikacji świadczy o znaczącej wiedzy onkologicznej habilitantki jak i dotyczącej biologii i genetyki nowotworów.

Ocena osiągnięcia naukowego pt.: „Ocena wartości wybranych czynników molekularnych oraz wskaźników stanu zapalnego w prognozowaniu skuteczności i toksyczności systemowego leczenia chorych.”

W skład osiągnięcia naukowego habilitantka zaliczyła 6 prac związanych z oceną wartości prognostycznej wybranych markerów molekularnych oraz wskaźników stanu zapalnego u chorych na raka piersi. W każdej z sześciu publikacji habilitantka jest pierwszym autorem co w sposób istotny podkreśla jej zaangażowanie naukowe i istotny wkład merytoryczny w tworzenie każdej publikacji. Należy podkreślić, że każda z wymienionych prac posiada współczynnik oddziaływania. Drugą częścią osiągnięcia naukowego są dwie publikacje dotyczące uwarunkowania toksyczności chemioterapii i radioterapii u chorych na wczesnego raka piersi w zależności od markerów molekularnych, w których habilitantka jest również pierwszym autorem. Łączny współczynnik oddziaływania IF wszystkich prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi 14,069. Tematyka osiągnięcia naukowego stanowi bardzo istotny



element w postępowaniu związanym z leczeniem chorych na raka piersi oraz w sposób jednoznaczny udokumentowuje główne obszary zainteresowań habilitantki dotyczące zagadnień związanych z rolą czynników molekularnych oraz immunohistochemicznych w raku piersi, ze szczególnym uwzględnieniem oceny zależności pomiędzy mutacjami genów (BRCA, CHEK2, NOD2), obecnością nacieków limfocytarnych w tkance guza (TILs), wskaźnikami stanu zapalnego NLR (wskaźnik neutrofilowo-leukocytny), PLR (wskaźnik płytkowo-leukocytny), MLR (wskaźnik monocytarno-limfocytarny), a czynnikami prognostycznymi i predykcyjnymi o uznanej wartości klinicznej.

Pani Doktor analizowała poza tym częstość wystąpienia nowotworów u członków rodziny chorych z obecnością istotnych czynników molekularnych oraz wymienionych wskaźników stanu zapalnego. Osiągnięcie naukowe dotyczy również przeanalizowania uwarunkowania toksyczności chemioterapii i radioterapii u chorych na wczesnego raka piersi w zależności od mutacji genów BRCA1/2. Publikacje powstałe dzięki wielokierunkowemu zaangażowaniu habilitantki w ramach swojej pracy w Klinice Onkologii Klinicznej i Eksperymentalnej w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Gliwicach, w Centrum Badań Translacyjnych i Biologii Molekularnej Nowotworów oraz dzięki swojemu wykształceniu, pracy w Poradni Genetycznej.

Habilitantka w publikacjach składających się na osiągnięcie naukowe dotyczących oceny wartości prognostycznej wybranych markerów molekularnych oraz wskaźników stanu zapalnego u chorych na raka piersi udowodniła, że podwyższone wartości wszystkich wskaźników (NLR, PLR, MLR) związane były z obecnością ujemnego statusu receptorów estrogenowych, podwyższone wartości wskaźników NLR oraz PLR, z wyjątkiem MLR korelowały z obecnością czynników takich jak, młodszy wiek oraz wyższy stopień złośliwości histologicznej (G3). Nie stwierdziła zależności pomiędzy wartością wskaźników NLR, PLR i MLR, a obecnością przerzutów w węzłach chłonnych (N+) oraz wielkością guza (T). Udowodniła, że 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. Udowodniła również, że wyższy stopień nacieków limfocytarnych TILs guza korelował z większą ilością negatywnych czynników prognostycznych w porównaniu do wskaźników PLR, NLR i MLR. Wydaje się, więc że stopień nacieków limfocytarnych TILs guza może być niezależnym, negatywnym czynnikiem prognostycznym. Wyższe wartości NLR i PLR były istotnie negatywnymi czynnikami prognostycznymi dla podgrup takich jak: TNBC, z negatywnym statusem receptorów estrogenowych (ER-) oraz z wyższym stopniem złośliwości histologicznej G3.

Habilitantka udowodniła również, że obecność mutacji była związana z młodszym wiekiem rozpoznania choroby, niezależnie od typu mutacji (BRCA1, CHEK2 lub NOD2). Udokumentowała, że u chorych będących nosicielkami mutacji w genie BRCA1 obserwowano częściej podtypy raka: TNBC i HER2-ujemny Luminalny B rak piersi, u chorych z obecnością mutacji CHEK2 podtyp HER2-ujemny Luminalny A i Luminalny B oraz u chorych z mutacją w genie NOD2 podtyp Luminalny A i TNBC. Udowodniła również, że u nosicieli mutacji w genach CHEK2 i NOD2 obserwowano korzystne czynniki prognostyczne, takie jak, węzły chłonne bez przerzutów N (-) oraz brak nadekspresji receptora HER2. Dodatkowo potwierdziła niski stopień złośliwości

histologicznej guza G1-G2 u chorych z mutacją genu CHEK2. Zauważyła również, że występowanie nowotworów w rodzinie obserwowano częściej u nosicieli mutacji genów CHEK2 i NOD2, a rak piersi w rodzinie występował znamienne częściej we wszystkich podgrupach chorych z mutacjami (BRCA1, CHEK2 lub NOD2). Czynniki prognostycznymi dla chorych w wieku >65 lat były: niższy stopień złośliwości histologicznej G1-2, wyższy poziom limfocytów, niższe wartości wskaźników NLR i PLR oraz PLT. Wiek chorych na raka piersi >65 był negatywnym czynnikiem prognostycznym, niezależnym od innych czynników.

Dzięki wnikliwej ocenie habilitantki powyższe publikacje wskazują na związek pomiędzy wyższym stopniem nacieku limfocytarnego (TILs) (2 i 3 stopień) z negatywnymi predykcyjnymi i prognostycznymi czynnikami takimi jak: młodszy wiek chorych, ujemny status receptorów steroidowych, wyższy stopień złośliwości histologicznej (G3), nadekspresja receptora HER2, podtyp raka piersi TNBC oraz obecnością przerzutów do węzłów chłonnych i wielkością guza T3-T4. Podwyższone wartości wskaźników NLR oraz PLR korelowały z obecnością czynników takich jak: młodszy wiek oraz wyższy stopień złośliwości histologicznej G3. To co z mojego punktu widzenia jest jednym z punktów najistotniejszych w opublikowanych pracach to zdefiniowanie silniejszego negatywnego czynnika prognostycznego jakim może być wyższy stopień nacieków limfocytarnych TILs guza. Habilitantka potwierdziła, że obecność mutacji genu BRCA wiązało się z ujemnym stanem receptorów steroidowych, wyższym stopniem złośliwości histologicznej (G3) oraz TNBC. Ten podtyp raka był charakterystyczny dla chorych z mutacją genów BRCA oraz NOD2. Co wymaga podkreślenia habilitantka zdefiniowała korzystne czynniki prognostyczne u nosicieli mutacji w genie CHEK2 taki jak niski stopień złośliwości histologicznej guza (G1, G2), dodatni status receptorów steroidowych oraz brak nadekspresji receptora HER2.

W publikacjach składających się na osiągnięcie naukowe dotyczących uwarunkowania toksyczności chemioterapii i radioterapii u chorych na wczesnego raka piersi w zależności od markerów molekularnych habilitantka stwierdziła, że nosicielki mutacji genu BRCA1/2 są znacznie młodsze i częściej z rozpoznaniem podtypu TNBC niż chore bez mutacji (odpowiednio $p < 0,001$ i $p < 0,001$). Chore z obecnością mutacji genu BRCA, wydają się być bardziej narażone na wystąpienie neutropenii po pierwszym cyklu leczenia ($p = 0,0007$). Przedstawiła również, że poziom hemoglobiny i liczba białych krwinek na początku leczenia były niższe u nosicieli mutacji BRCA1/2 (odpowiednio $p = 0,00001$ i $p = 0,027$). Brak zwiększonej ogólnej toksyczności związanej z chemioterapią wśród chorych z mutacjami genu BRCA. Powikłania ze strony przewodu pokarmowego (nudności i wymioty) częściej były obserwowane u chorych bez mutacji. Habilitantka zauważyła brak różnicy w odniesieniu do wystąpienia wczesnego odczynu popromiennego radioterapii pomiędzy chorymi z obecnością i bez obecności mutacji genów BRCA1/2.

Istotnym końcowym wnioskiem z tych publikacji jest stwierdzenie, że obecność mutacji genu BRCA nie wpłynęła znamienne na częstość występowania odczynu popromiennego oraz ogólnej toksyczności chemioterapii. Nosicielki mutacji genów BRCA istotnie częściej narażone były na wystąpienie neutropenii na początku leczenia (po i cyklu chemioterapii), a chore bez obecności mutacji na powikłania ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Co jest najistotniejsze w moim odczuciu to bardzo istotny element praktyczny w przeprowadzonych badaniach, które stworzyły możliwość uzupełnienia tradycyjnych systemów klasyfikacji raka piersi o nowe czynniki molekularne, immunohistochemiczne oraz wskaźniki stanu zapalnego. Daje to nam klinicystą niepowtarzalną szansę optymalizacji procesów diagnostycznych i terapeutycznych w odniesieniu do chorych na raka piersi, a ich brak niejednokrotnie stwarza na dzień dzisiejszy poczucie niedoskonałości w naszym postępowaniu onkologicznym. Zastosowane analizy statystyczne we wszystkich publikacjach i wnioski z nich wynikające świadczą o wysokich umiejętnościach badawczych habilitantki, a uzyskane wyniki nie budzą wątpliwości.

Ocena działalności organizacyjnej i dydaktycznej

Członkostwo w znaczących towarzystwach naukowych o zasięgu polskim i międzynarodowym.

Nagroda Ministra Zdrowia za rozdział w podręczniku akademickim.

Prowadzi zajęcia dydaktyczne na stanowisku asystenta naukowo-dydaktycznego na Katedrze Histologii i Embriologii Zwierząt w Uniwersytecie Śląskim w Katowicach o tematyce Podstawy embriologii zwierząt.

Prowadzi zajęcia dydaktyczne o tematyce Onkologia dla studentów medycyny w Oddziale Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Onkologicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

Wygłasza wykłady podczas konferencji edukacyjnych w dziedzinie Onkologii Klinicznej oraz w ramach szkoleń w Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach.

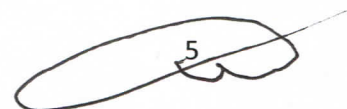
Wygłasza również wykład z zakresu genetyki klinicznej dla studentów V roku Wydziału Lekarskiego.

Wniosek

Biorąc pod uwagę istotny dorobek naukowy, a w szczególności wysoki poziom merytoryczny przedstawionego osiągnięcia naukowego, zaangażowanie zawodowe, umiejętności organizacyjne oraz działalność dydaktyczną habilitantki, zgodnie z Ustawą Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce, Dziennik Ustaw z 2020 roku, pozycja 85 z późniejszymi zmianami oraz zgodnie z art. 219, ustęp 1, punkt 1 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego jednoznacznie stwierdzam, że habilitantka spełnia wszelkie wymogi stawiane osobom ubiegającym się o stopień naukowy doktora habilitowanego i wnioskuję do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego o dopuszczenie dr n. biol. Joanny Huszno do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Prof. zw. dr hab. n. med. Rodryg Ramlau

Poznań, 06 kwietnia 2023r.



5