

**OCENA DOROBKU NAUKOWO-DYDAKTYCZNEGO W POSTĘPOWANIU
HABILITACYJNYM**

DR RENATY WORONIECKIEJ

PRZEBIEG PRACY ZAWODOWEJ

Dr n. med. Renata Woroniecka ukończyła studia na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Jagiellońskiego (UJ) w Krakowie i uzyskała tytuł magistra biologii (z wyróżnieniem) w 1990r. W 2003r., uchwałą Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych uzyskała tytuł diagnosty laboratoryjnego w dziedzinie genetyki medycznej. Na początku swojej pracy zawodowej była zatrudniona na UJ, gdzie pracowała na stanowisku asystenta w Instytucie Biologii Środowiskowej. W latach 1995-1997 pracowała na stanowisku młodszego asystenta w Pracowni Cytologicznej w Myślenicach. Od 1997r. do chwili obecnej, związana jest z Narodowym Instytutem Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytut Badawczy w Warszawie (PIB-NIO) (poprzednia nazwa Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie). Początkowo zatrudniona była na stanowisku specjalista biolog, od 2009 roku pracuje na stanowisku adiunkta.

Habilitantka tytuł specjalisty w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej uzyskała w 2008 roku, a stopień doktora nauk medycznych w roku 2009, w dziedzinie biologia medyczna, na podstawie rozprawy pt. „Określenie profilu aberracji chromosomowych w przypadkach chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) w oparciu o klasyczne oraz molekularne techniki cytogenetyczne”.

Od momentu zatrudnienia w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytucie Badawczym w Warszawie dr Renata Woroniecka angażowała się w działalność nie tylko diagnostyczną, ale też naukową. Głównym obszarem zainteresowań były choroby onko-hematologiczne, a szczególnie chłoniaki, w tym ich rzadkie postacie, a także przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) czy ostra i przewlekła białaczka szpikowa (AML, CML).

OCENA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO SKŁADAJĄCEGO SIĘ NA HABILITACJĘ

Zestaw publikacji składający się na osiągnięcie naukowe dr n. med. Renaty Woronieckiej obejmuje cykl 7 prac oryginalnych oraz 1 rozdział poglądowy w monografii, które zostały opublikowane po uzyskaniu przez Habilitantkę tytułu doktora nauk medycznych. Ogólny tytuł tego cyklu brzmi: ” Aberracje cytogenomiczne w agresywnych nowotworach układu chłonnego: chłoniaku Burkitta i transformacji

Richtera ze szczególnym uwzględnieniem statusu *MYC* i genów IG jako zmian wiodących lub wtórnych”. Wszystkie prace oryginalne zostały opublikowane w czasopismach z listy filadelfijskiej. IF dla tych prac wynosi 15,358, a całkowita punktacja MEiN 345. W 4 z nich Habilitantka jest pierwszym autorem. Jej wkład (szczegółowo opisany w wykazie publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe) polegał na wykonaniu badań cytogenetycznych, ich analizie i interpretacji, opracowaniu koncepcji prac, zaprojektowaniu i koordynacji badań, napisaniu bądź współredagowaniu manuskryptów, przesłaniu do redakcji, sformułowaniu odpowiedzi na recenzje oraz przygotowaniu ostatecznych wersji publikacji. Współautorzy wszystkich prac wyrazili zgodę na wykorzystanie przedstawionych wyników do rozprawy habilitacyjnej doktor Renaty Woronieckiej.

W przedstawionym do oceny cyklu Habilitantka w obszerny sposób przedstawiła charakterystykę kliniczną oraz postępy w diagnostyce chłoniaka Burkitta oraz transformacji Richtera, zwanej czasami zespołem Richtera. Artykuły są spójne tematycznie i pogłębiają wiedzę w powyższym zakresie. Są kompleksową analizą grupy powyższych pacjentów, ze szczególnym uwzględnieniem diagnostyki i jej wpływu na postęp leczenia.

Pierwsze 4 publikacje dotyczą tematyki chłoniaka Burkitta. Celem tego pod-cyklu było scharakteryzowanie cytogenetycznych aberracji w *MYC*-negatywnych lub pozornie *MYC*-negatywnych chłoniakach o morfologii chłoniaka Burkitta (BL). Chłoniak Burkitta to agresywny nowotwór należący do grupy chłoniaków B-komórkowych. Przyczyną jego powstawania jest m.in. translokacja chromosomowa, która powoduje przemieszczenie genu *MYC* (odpowiedzialnego za regulację cyklu komórkowego) na chromosom 14, w pobliżu genu kodującego przeciwciała. W wyniku tej translokacji, dochodzi do niekontrolowanego wzrostu komórek B i rozwoju nowotworu. W świetle tego, badania cytogenetyczne w onkologii, są bardzo istotne, ponieważ pozwalają na identyfikację zmian w strukturze lub liczbie chromosomów, które mogą mieć związek z rozwojem nowotworów. W przeciwieństwie do badań molekularnych, które koncentrują się na analizie mutacji w pojedynczych genach, badania cytogenetyczne obejmują szeroko rozumiane zmiany chromosomowe, takie jak translokacje, delecje, duplikacje czy aneuploidie. Wykrywanie tych zmian pozwala na precyzyjną diagnostykę, ocenę potencjalnych biomarkerów, personalizację leczenia, jego monitorowanie, czy ocenę ryzyka wznowy. Cytogenetyka jest szczególnie przydatna w diagnozowaniu nowotworów hematologicznych (np. chłoniaków), gdzie zmiany chromosomowe są bardzo powszechne.

W pierwszej publikacji dotyczącej chłoniaków z cechami chłoniaka Burkitta z aberracjami 11q, opublikowanej w czasopiśmie *Medical Oncology* w 2011r., Habilitantka udowodniła istnienie chłoniaków o cechach BL bez aranżacji *MYC*, ale z powtarzalnymi aberracjami w obrębie długiego ramienia chromosomu 11. Była to pionierska praca w tej tematyce. Słuszność jej analiz potwierdzono 3 lata później w pracach Itziar Salaverria i Julio Ferreira. Finalnie jej praca istotnie przyczyniła się do

modyfikacji klasyfikacji WHO chłoniaków Burkitta. Badana przez Habilitantkę jednostka chorobowa uzyskała w klasyfikacji status jednostki stałej.

Druga publikacja również dotyczy diagnostyki powyższych chłoniaków. W wyniku przeprowadzonych analiz kariotypów oraz FISH wykazano, że w przypadku BL obok typowej aberracji *MYC* może pojawić się duplikacja/delecja 11q. Ponadto w badanej grupie pacjentów stwierdzono wyższą niż przeciętnie liczbę aberracji. Powyższa praca Habilitantki była drugim doniesieniem na świecie potwierdzającym fakt jednoczesnej obecności rearanżacji *MYC* i duplikacji/delecji 11Q w chłoniakach o cechach BL.

Trzecia publikacja ujęta w tym pod-cykle pokazuje możliwość alternatywnego mechanizmu nadekspresji *MYC* w Burkitt lymphoma-like (BLL) 11q. Zanalizowany i przebadany przypadek post-transplantacyjny BLL 11q udowodnił, że wysoka ekspresja *MYC* w badaniu immunohistochemicznym może nie być wynikiem rearanżacji *MYC*. Było to pierwsze doniesienie dotyczące tego zjawiska.

Czwarta praca pod-cykle przedstawia charakterystykę insercji *MYC*, czyli alternatywnego mechanizmu zmian w chłoniakach BL bez typowej rearanżacji *MYC*. Zjawisko insercji *MYC* udokumentowano tylko w izolowanych przypadkach niektórych nowotworów (DLBCL, HGBL, chłoniak z komórek płaszczu). Warto podkreślić, że prawidłowa diagnostyka jest fundamentem prawidłowych decyzji terapeutycznych i z tego powodu jest kluczowa dla losów chorego. W tym aspekcie badania prowadzone przez Habilitantkę są szczególnie istotne. Co więcej, badania te poza wartością poznawczą w aspekcie patogenezy chłoniaków, przyczyniły się do wypracowania praktycznych procedur diagnostyki ww. grup pacjentów.

Drugi pod-cykl publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe obejmuje 4 prace w tematyce transformacji Richtera. Transformacja Richtera (RT) odnosi się do procesu, w którym przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) lub chłoniak drobno- i wielkokomórkowy (SLL) przechodzą w bardziej agresywny nowotwór. Jest to jedno z najpoważniejszych zjawisk związanych z przewlekłą białaczką limfocytową, w którym przewlekła choroba zmienia się w agresywny nowotwór, często o niekorzystnym przebiegu. Celem tego pod-cykle była ocena profilu aberracji genetycznych w transformacji Richtera i ewolucji klonalnej zmian genetycznych w porównaniu z etapami poprzedzającymi transformację. W 3 pracach na 4 w tym pod-cykle Habilitantka jest pierwszym autorem. W pracach tych zostały przedstawione najczęstsze zmiany cytogenetyczne i immunofenotypowe w badanej grupie chorych z RT, które skorelowano z przeżyciem. Analizy przedstawiono w oparciu o ocenę kariotypu, FISH oraz na metodzie macierzy SNP/CGH. Ponadto wykazano, że RT może pojawić się również wtórnie, jako rezultat transformacji CLL/SLL i była to pierwsza publikacja opisująca to zjawisko. Inne badania Habilitantki wykazały też obecność kariotypu kompleksowego u większości chorych (97%), co ma bezpośrednie przełożenie na rokowanie. Podsumowanie wiedzy dotyczącej transformacji Richtera Habilitantka przedstawiła w rozdziale pt. „Genetyczne cechy patogenezy transformacji Richtera a wyzwania terapeutyczny” w monografii

naukowej. Jest to cenny zbiór informacji, który może służyć do poszukiwań nowych rozwiązań terapeutycznych w tej grupie chorych.

Reasumując realizując cel swoich badań dr n. med. Renata Woroniecka uzyskała szereg interesujących wyników, które zostały opublikowane w piśmiennictwie międzynarodowym. Przedstawione w cyklu publikacje świadczą o znajomości aktualnego stanu wiedzy Habilitantki w zakresie omawianej problematyki, umiejętności formułowaniu przez nią celu badań, wybierania adekwatnych metod badawczych i analizowania wyników. Tak więc z całym przekonaniem stwierdzam, że obserwacje i wyniki badań zawarte w zestawie publikacji składających się na rozprawę habilitacyjną dr n. med. Renaty Woronieckiej wnoszą istotny postęp do wiedzy o chłoniaku Burkitta oraz transformacji Richtera i stanowią osiągnięcie naukowe w rozumieniu Ustawy.

POZOSTAŁE OSIĄGNIĘCIA NAUKOWO-BADAWCZE

Podsumowanie dorobku po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych

Pozostały dorobek naukowy dr Renaty Woronieckiej po uzyskaniu stopnia naukowego dr nauk medycznych obejmuje 12 publikacji o współczynniku IF – 53,56. W jego skład wchodzi: 2 opisy przypadków, 10 prac oryginalnych. Ponadto Habilitantka opublikowała 2 prace pogładowe, 3 opisy przypadków, 1 pracę oryginalną oraz 2 rozdziały w podręcznikach. Ponadto Habilitantka przedstawiła 27 komunikatów zjazdowych międzynarodowych i 15 doniesień krajowych.

Pozostałe prace dr Renaty Woronieckiej również dotyczą oceny zmian aberracji cytogenetycznych w różnych jednostkach chorobowych. W pierwszych latach pracy były to badania w zakresie guzów jąder, kolejno Habilitantka skupiła się na badaniach w nowotworach limfoidalnych i mieloidalnych, w tym na chłoniaku z komórek płaszcza, ostrej i przewlekłej białaczce szpikowej (co jest spójne z przedstawionym cyklem). Wyniki tych badań na przestrzeni lat zostały opublikowane, a co warto podkreślić były też wynikiem współpracy z zewnętrznymi ośrodkami badawczymi.

Podsumowanie całkowitego dorobku

Sumaryczny współczynnik wpływu IF dla wszystkich prac dr Renaty Woronieckiej to 72,6. Łączna punktacja MEiN 1314. Liczba cytowani bez autocytowań wynosi 395 (Web of Science), 497 (Scopus), a index Hirscha 10 (Web of Science), 11 (Scopus).

Reasumując dr Renata Woroniecka udowodniła, że stosuje nowoczesną i interdyscyplinarną metodykę badawczą, posługuje się staranną, krytyczną analizą wyników badań, konfrontowaną z danymi przedstawianymi przez inne ośrodki krajowe i zagraniczne. Ponadto, posiada niepodważalną wiedzę teoretyczną i kliniczną pozwalającą właściwie dobierać argumenty przy omawianiu wyników swoich badań naukowych. Biorąc pod uwagę charakter i jakość opracowań, ich po części przydatność praktyczną, osiągnięcia w zakresie szkolenia kadry medycznej, a także udział w realizacji szeregu

programów badawczych uważam, że dorobek naukowy dr Renaty Woronieckiej jest znaczący, świadczy o jej doświadczeniu jako pracownika naukowego, opanowaniu umiejętności stawiania celów badawczych, formułowania hipotez, wyboru metodyki, interpretacji wyników i prowadzenia dyskusji opartej na naukowych argumentach.

Udział w projektach i grantach

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych dr Renata Woroniecka brała udział w 6 projektach badawczych we współpracy z zewnętrznymi ośrodkami. Projekty dotyczyły: 1. badań cytogenetycznych w zespole Bernarda-Souliera 2. panmielozę z włóknieniem szpiku, 3. oceny cytogenetycznej chłoniaków w materiale z brzusznych biopsji (współpraca z ośrodkiem we Lwowie), 4. oceny cytogenetycznej i molekularnej nowotworów u ludzi (współpraca z ośrodkiem w Belgii), 5. badań translokacji wariantowych w CML, 6. diagnostyki i monitorowania CML.

Ponadto dr Renata Woroniecka brała udział jako członek zespołu w 9 badaniach klinicznych w zakresie badań cytogenetycznych, kierowała 2 zewnętrznymi projektami, w kolejnych 4 była współwykonawcą.

Staż i szkolenia

Habilitantka odbyła szkolenia w zakresie technik cytogenetycznych: fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ*, mikromacierzy CGH i optycznego mapowania genomu zarówno w Polsce jak i za granicą (Francja, Czechy).

OSIĄGNIĘCIA DYDAKTYCZNE

Dr Renata Woroniecka jest zaangażowana w zajęcia dydaktyczne. Prowadziła szkolenia: studentów w ramach praktyk studenckich, stażystów realizujących szkolenia w zakresie specjalizacji z laboratoryjnej genetyki medycznej oraz genetyki klinicznej, kadry medycznej (w tym również zagranicznej) w zakresie technik cytogenetycznych i onkologicznej diagnostyki cytogenetycznej.

Co warto podkreślić, dr Renata Woroniecka jest autorką i współautorką prac, w których zawarto praktyczne wskazówki dla diagnostów i lekarzy dotyczące badań FISH w nowotworach hematologicznych. Prowadziła też wykłady na zaproszenie w dziedzinie diagnostyki nowotworów hematologicznych.

OSIĄGNIĘCIA ORGANIZACYJNE

Dr Renata Woroniecka jest członkiem Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka oraz Sekcji Cytogenetyki w powyższym Towarzystwie, a także członkiem European Board of Medical Genetics.

W latach 2003 – 2024 była współorganizatorem 5 ogólnopolskich warsztatów dla cytogenetyków hematoonkologicznych. Habilitantka jest też współorganizatorem testów jakości badań FISH dla laboratoriów hematoonkologicznych w Polsce, w ramach których zajmowała się organizacją próbek dla

laborantów, konstruowaniem testu, analizą i oceną wyników poszczególnych laboratoriów oraz brała udział w 4 spotkaniach roboczych w powyższej tematyce.

NAGRODY I WYRÓŻNIENIA

Dr Renata Woroniecka w 2001 roku uzyskała wyróżnienie za doniesienie plakatu na międzynarodowej konferencji w Szwajcarii. Tematyka plakatu dotyczyła znaczenia markerów chromosomalnych w diagnostyce chłoniaka z komórek płaszcza. Ponadto Habilitantka uzyskała wyróżnienie za rozprawę doktorską przyznane przez Radę Naukową PIB-NIO.

PODSUMOWANIE

Reasumując, w mojej ocenie, osiągnięcie naukowe dr n. med. Renaty Woronieckiej w postaci 8 powiązanych tematycznie publikacji, będących podsumowaniem analiz dotyczących aberracji cytogenomicznych w agresywnych nowotworach układu chłonnego: chłoniaku Burkitta i transformacji Richtera ze szczególnym uwzględnieniem statusu *MYC* i genów IG jako zmian wiodących lub wtórnych, stanowi znaczący wkład autorki w rozwój hematologii w powyższym temacie. Ponadto biorąc pod uwagę aktywność naukową oraz wartościowy dorobek naukowy, a także dydaktyczny i organizacyjny uważam, że Habilitantka spełnia wszystkie wymogi formalne i kryteria określone w art.219 ustawy 1 pkt 2 i 3 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (dz. U. z 2018r., poz. 1668, z późn. zm.). Wnoszę zatem o dopuszczenie dr n. med. Renaty Woronieckiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Prof. dr hab. n. med. Anna Raciborska