



Warszawa, 03.04.2023

Kierownik Platformy Badań Translacyjnych
w zakresie medycyny regeneracyjnej
Dr hab. Anna Sarnowska, prof. IMDiK

Ocena dorobku zawodowego oraz osiągnięcia naukowego będącego przedmiotem habilitacji dr n. med. Karoliny Łuczowskiej

Przebieg pracy zawodowej kandydatki

Karolina Łuczowska ukończyła studia wyższe na Uniwersytecie Szczecińskim (Wydział Biologii) i uzyskała tytuł magistra biologii w zakresie biotechnologii w roku 2013. Od 2013 do 2014r realizowała staż w Zakładzie Patologii Ogólnej Katedry Fizjologii PUM, a następnie w tej samej placówce rozpoczęła i realizowała studia doktoranckie, które zakończyła obroną rozprawy doktorskiej zatytułowanej „Mechanizm działania bortezomibu w aspekcie wybranych parametrów molekularnych i klinicznych” (z wyróżnieniem). Kandydatka zatrudniona była również w latach 2018-2022 jako cytometrysta w Banku Komórek Krwiotwórczych w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym nr1 PUM im. prof. T. Sokołowskiego w Szczecinie.

Tematyka badań prowadzonych przez Kandydatkę po uzyskaniu stopnia doktora dotyczyła patogenezы polineuropatii indukowanej leczeniem (CiPN) u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, w tym charakterystyki czynników epigenetycznych i molekularnych wpływających na jej rozwój, a także niezwykle ważnego aspektu – wczesnych biomarkerów CiPN.

Kandydatka prowadziła swoje badania we współpracy z wieloma zespołami badawczymi, zarówno ze swojej macierzystej uczelni, jak i z wielu innych ośrodków, co świadczy o jej zdolności do nawiązywania współpracy i umiejętności prowadzenia wspólnych prac badawczych.

Osiągnięcie naukowe

Osiągnięciem naukowym będącym przedmiotem habilitacji dr Karoliny Łuczowskiej jest cykl publikacji pt. „**Wpływ czynników molekularnych i epigenetycznych na rozwój polineuropatii obwodowej u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym**” W skład cyklu habilitacyjnego wchodzi dwie prace przeglądowe oraz trzy oryginalne prace naukowe:

1. **Łuczowska K**, Rogińska D, Kulig P, Bielikowicz A, Baumert B, Machaliński B. Bortezomib-Induced Epigenetic Alterations in Nerve Cells: Focus on the Mechanisms Contributing to the Peripheral Neuropathy Development. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 23;23(5):2431.
2. **Łuczowska K**, Rogińska D, Ulańczyk Z, Safranow K, Paczkowska E, Baumert B, Milczarek S, Osękowska B, Górská M, Borowiecka E, Sommerfeld K, Zawodny P, Szudy-Szczyrek A, Hus M, Machaliński B. microRNAs as the biomarkers of chemotherapy-induced

peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. Leuk Lymphoma. 2021 Nov;62(11):2768-2776.

3. **Łuczowska K**, Rutka M, Rogińska D, Paczkowska E, Baumert B, Milczarek S, Górska M, Kulig P, Osękowska B, Janowski M, Safranow K, Sommerfeld K, Borowiecka E, Zawodny P, Kocłęga A, Helbig G, Machaliński B. The Potential Role of Proinflammatory Cytokines and Complement Components in the Development of Drug-Induced Neuropathy in Patients with Multiple Myeloma. J Clin Med. 2021 Oct 4;10(19):4584.
4. **Łuczowska K**, Machaliński B. Peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma: molecular effects of bortezomib. Acta Haematologica Polonica 2021 52; 375–381.
5. **Łuczowska K**, Kulig P, Baumert B, Machaliński B. Brain-derived neurotrophic factor: focus on the pathogenesis of multiple myeloma and the development of treatment-induced peripheral neuropathy. Leuk Lymphoma. 2022 Aug 23;1-8

Prace tworzące cykl habilitacyjny opublikowane były w latach 2021-2022 i stanowią wynik współpracy Kandydatki z kilkoma zespołami naukowymi. Prace opublikowane zostały w rozpoznawalnych międzynarodowych czasopismach naukowych, który współczynnik oddziaływania IF wynosi od 2.996 do 6.208 (sumaryczny IF ok. 17).

Dr Łuczowska jest pierwszym autorem we wszystkich tworzących cykl pracach. Zgodnie z oświadczeniami współautorów (niestety brak oszacowania ich udziału oraz braku oszacowania udziału Kandydatki) można założyć, że Kandydatka jest autorem „większościowym”. Niestety brak jest informacji, czy Kandydatka była twórcą koncepcji doświadczeń lub publikacji. Biorąc pod uwagę wkład innych autorów, który dotyczył nadzoru merytorycznego lub udostępnienia materiału od pacjentów, można uznać, że udział dr Łuczowskiej w powstaniu prac tworzących cykl habilitacyjny był istotny i decydujący, co wydaje się uzasadniać wykorzystanie tych publikacji jako „osiągnięcia naukowego” zgłoszonego przez Habilitantkę.

Znaczenie osiągnięcia naukowego

Wiodące zagadnienie prac tworzących cykl habilitacyjny dotyczy szeregu zagadnień związanych z patofizjologią rozwoju CiPN, w tym z wpływem cytokin prozapalnych, neurotrofin oraz zmian epigenetycznych pod wpływem działania niskich, kilkukrotnych dawek BTZ. Kandydatka wykazała, że BTZ w modelu in vitro drastycznie zmienia profil metylacji DNA, co może łączyć się z rozwojem oporności na lek. Wykazała zmianę metylacji DNA w genach zaangażowanych w morfogenezę, neurogenezę, i neuroprzeżywalność. Kolejne prace przedstawiały analizę szeregu czynników, które mogą wpływać na wystąpienie CiPN u pewnej grupy pacjentów. W pierwszej publikacji (Łuczowska K, Rutka M i wsp. 2021) Kandydatka porównała poziom cytokin prozapalnych oraz zmiany w globalnej ekspresji genów u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (MM) przed wdrożeniem leczenia, wśród osób u których wystąpiły objawy polineuropatii w trakcie leczenia oraz u chorych, u których pomimo leczenia do neuropatii nie doszło. U pacjentów z objawami polineuropatii, w odróżnieniu od grupy w której do polineuropatii nie doszło, kandydatka zaobserwowała istotny statystycznie wzrost w osoczu



stężenia IL-10 oraz IL-1 β , który korelował ze wzrostem aktywności szlaku p38-MAPK, regulującego różnicowanie komórek, apoptozę i autofagię. Wyniki te były zbieżne z wynikami globalnej ekspresji genów. Kandydatka zaobserwowała również na poziomie ekspresji genów istotnie statystyczny wzrost ekspresji genu IFN- γ u pacjentów, u których doszło do klinicznych objawów polineuropatii w trakcie leczenia. Powyższa praca w sposób istotny wskazała dominującą rolę procesów immunologicznych na rozwój PN. Praktycznym przełożeniem uzyskanej wiedzy może być włączenie odpowiedniego leczenia immunomodulującego w przypadku wystąpienia objawów polineuropatii lub zwrócenie szczególnej uwagi na grupę pacjentów, u których poziom cytokin prozapalnych jest od początku znacznie wyższy.

W kolejnej pracy (Łuczowska K, Rogińska 2021) Kandydatka ponownie porównała w/w grupy pacjentów, skupiając się jednak na zidentyfikowaniu potencjalnego biomarkera neuropatii na poziomie miRNA. Najbardziej obiecującym biomarkerem okazał się miR-22-3p, oprócz dwóch dodatkowych (miR-23a-3p, miR-24-5p). Wyznaczone biomarkery zaangażowane są w procesy apoptozy neuronów; utrzymania populacji komórek macierzystych neuronów; oraz apoptotyczne zmiany mitochondrialne. Do zmian w poziomie biomarkera dochodzi jeszcze przez pojawieniem się pierwszych objawów, co umożliwiłoby szybszą diagnostykę i modyfikację leczenia.

Przed kolejnym etapem badań Kandydatka przeanalizowała wiedzę dostępną w literaturze, dotyczącą czynników molekularnych i epigenetycznych biorących udział w rozwoju neuropatii indukowanej leczeniem, a wyniki tej analizy przedstawiła w pracy przeglądowej (Łuczowska K, Machaliński B. 2021). W świetle dostępnej do tej pory wiedzy, a właściwie jej braku, zdecydowała się na dalsze badania dotyczące zmian epigenetycznych w rozwoju CiPN i tego dotyczy trzecia, oryginalna praca naukowa (Łuczowska K, Rogińska D i wsp. 2022). W pracy, w celu odwzorowania zmian molekularnych, które zachodzą w komórkach nerwowych pacjentów poddanych leczeniu BTZ Kandydatka opracowała model in vitro neuropatii z zastosowaniem komórek linii LUHMES, traktowanych niskimi dawkami BTZ (0.15 nM). Na powyższym modelu przeprowadziła analizę zmian w ekspresji genów, cząsteczek miRNA oraz acetylacji wybranych histonów, wyodrębniając geny o istotnie zmienionej ekspresji oraz procesy biologiczne, które mogą znacząco przyczyniać się do rozwoju PN.

Ostatnia praca cyklu, praca przeglądowa (Łuczowska K, Kulig P, Baumert B, Machaliński B. 2022) dotyczy oceny roli BDNF w patogenezie MM i CiPN. Analiza danych literaturowych wykazała ochronny wpływ BDNF na komórki szpiczakowe, które uprzednio były traktowane BTZ. BDNF jest neurofiną, która wzmacnia procesy związane z angiogenezą, migracją oraz promował wzrost komórek szpiczakowych, a jej poziom jest podwyższony również u pacjentów ze zdiagnozowanym MM przed wdrożeniem leczenia. Pierwsze doniesienia wskazują również na wzrost czynnika BDNF u pacjentów z MM wraz ze wzrostem stopnia CiPN. Zaskakująco, dane literaturowe wskazują również na korelację wysokiego stężenia BDNF z lepszą odpowiedzią na leczenie i wydłużały całkowity czas przeżycia pacjentów.

Oceniając przeprowadzone przez dr Karolinę Łuczowską badania należy podkreślić, że poza walorem poznawczym, wykazują one również istotne cechy nowatorstwa metodycznego, które w dużej mierze zdeterminowały osiągnięte tu wyniki. Wyniki naukowe przedstawione w



pracach tworzących cykl habilitacyjny są oryginalne i dostarczają nowej wiedzy na temat patomechanizmów zaangażowanych w polineuropatię indukowaną leczeniem oraz potencjalne przyszłe strategie zarówno diagnostyczne jak i lecznicze.

Dorobek publikacyjny

Kandydatka jest autorem bądź współautorem 39 prac pełnotekstowych, w tym 22 opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora (w tym 3 prace z pierwszym autorstwem) i 12 prac opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora (w tym 3 oryginalnych z pierwszym autorstwem) w periodykach naukowych z bazy JCR (wliczając prace tworzące cykl habilitacyjny). Ponadto, w tej chwili (marzec 2023) w bazie PubMed dostępne są 2 kolejne publikacje, w których Kandydatka jest współautorem. Tzw. sumaryczny IF czasopism, w których opublikowane zostały prace Kandydatki wynosi: 188,140 wg. załączonej analizy bibliometrycznej przygotowanej przez Bibliotekę Główną PUM (06.10.2022).

Zgodnie z analizą danych dostępnych w Web of Science (Core Collection; dostęp w dniu 06.10.2022) całkowita liczba cytowań prac, których współautorką jest Kandydatka wynosi 222, w tym 187 bez auto-cytowań, natomiast Jej index Hirscha wynosi 10.

Poza publikacjami pełno-tekstowymi Kandydatka jest współautorem 32 doniesień konferencyjnych, z czego w przypadku 9 doniesień Kandydatka jest pierwszym autorem.

Osiągnięcia zawodowe

Nagrody i wyróżnienia. Kandydatka otrzymała indywidualną nagrodę Rektora PUM dla najlepszych doktorantów w roku 2018. W 2020 roku została laureatką Stypendium Naukowego Prezydenta Miasta Szczecin, a 2021 roku otrzymała Nagrodę Prezesa Rady Ministrów za wyróżniającą się rozprawę doktorską. W 2022 roku Kandydatka została laureatką Nagrody Zaufania „Złoty Otis” w kategorii Debiut Naukowy oraz stypendystką Kapituły Nagrody Zaufania.

Projekty grantowe. Kandydatka była kierownikiem 1 grantu krajowego (MINIATURA, finansowanego przez NCN) oraz wykonawcą w 5 grantach naukowych finansowanych przez NCN, MeiN i MEiSW. Brała również udział w 3 projektach krajowych badawczo-rozwojowych finansowanych przez ABM i NCBiR oraz 1 projekcie międzynarodowym o charakterze naukowo-edukacyjnym.

Z przedstawionych danych wynika, że Kandydatka nie była członkiem międzynarodowych lub krajowych organizacji naukowych i towarzystw naukowych, nie odbywała staży w innych instytucjach naukowych, niż ośrodek, w którym realizuje swoje badania, nie była członkiem komitetów redakcyjnych, nie była promotorem lub promotorem pomocniczym prac magisterskich ani doktorskich.

Aktywność edytorska. Kandydatka przygotowała 3 recenzje dla międzynarodowych czasopism naukowych.



Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej
im. Mirosława Mossakowskiego
Polskiej Akademii Nauk

Platforma Badań Translacyjnych w zakresie medycyny regeneracyjnej
dr hab. Anna Sarnowska, prof. IMDiK, Kierownik

tel.: 48 22 608 65 98
e-mail: asarnowska@imdik.pan.pl

Działalność dydaktyczną w Pomorskim Uniwersytecie Medycznym w Szczecinie

Na podkreślenie zasługuje niewątpliwa umiejętność nawiązywania przez Kandydatkę współpracy naukowej oraz inicjowania i włączania się do rozlicznych projektów badawczych (o takiej umiejętności świadczy cały dorobek publikacyjny Kandydatki). Widać to wyraźnie również w działalności edukacyjno-popularyzatorskiej przedstawionej w jej dorobku. Już w trakcie studium doktoranckiego prowadziła zajęcia dydaktyczne z Patofizjologii dla studentów PUM, a obecnie również z Terapii Komórkowej dla studentów II roku Biotechnologii. Kandydatka jest zaangażowana w opiekę nad studentami oraz bierze czynny udział w prowadzeniu koła naukowego w Zakładzie Patologii Ogólnej PUM.

Uwaga krytyczna dotycząca sposobu przygotowania Autoreferatu.

Dużym utrudnieniem w ocenie udziału Kandydatki w przedstawionym dziele jest brak oceny procentowej jej wkładu w każdej z publikacji.

Podsumowanie

Habilitantka przedstawiła wszystkie wymagane ustawą dokumenty konieczne do przeprowadzenia postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Zwięzły, aczkolwiek w zupełności wyczerpujący autoreferat dostarcza podstawowych informacji z życiorysu naukowego Kandydatki w czasie pracy zawodowej w latach 2013 do chwili obecnej.

Przedstawione w Autoreferacie prace tworzące cykl habilitacyjny zawierają wyniki, które można uznać za oryginalny wkład w rozwój biologii doświadczalnej, czyli obszaru wiedzy, w którym specjalizuje się Kandydatka. Poziom aktywności naukowej i zawodowej Kandydatki można ocenić jako satysfakcjonujący. W mojej opinii dr n. biol. Karolina Łuczowska po uzyskaniu stopnia doktora wykazała się osiągnięciami i aktywnością naukową spełniającymi warunki określone w art. Art. 219 Ustawa z dnia 20 lipca 2018 r. – *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (zgodnie z którą toczy się postępowanie). W związku z powyższym wnioskuję pozytywnie o kontynuację postępowania habilitacyjnego Kandydatki.

Dr hab. n.med. Anna Sarnowska, prof. IMDiK

Dr hab. n.med. Anna Sarnowska, prof. IMDiK

Platforma Badań Translacyjnych
w zakresie Medycyny Regeneracyjnej
KIEROWNIK


dr hab. n. med. Anna Sarnowska, prof. IMDiK

