

dr hab. n. med. Sławomir Blamek, prof. NIO-PIB
Zakład Radioterapii
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy
Oddział w Gliwicach

Gliwice, 14.06.2023

Ocena aktywności naukowo-badawczej i dydaktycznej oraz rozprawy habilitacyjnej dr n. med. Karoliny Łuczowskiej zatytułowanej „Wpływ czynników molekularnych i epigenetycznych na rozwój polineuropatii obwodowej u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym”

Podstawowe informacje o Kandydatce

Habilitantka jest absolwentką Wydziału Biologii Uniwersytetu Szczecińskiego. Dyplom magistra otrzymała w 2013 roku. Stopień doktora nauk medycznych uzyskała w 2020 roku na podstawie obronionej z wyróżnieniem rozprawy, którą zgodnie z informacją zawartą w autoreferacie stanowił cykl trzech publikacji, pod tytułem „Mechanizm działania bortezomibu w aspekcie wybranych parametrów molekularnych i klinicznych”. W dostępnym w Internecie katalogu biblioteki PUM praca pod tym tytułem figuruje jako niepublikowana praca doktorska o objętości 92 kart. Promotorem rozprawy był prof. dr hab. n. med. Bogusław Machaliński.

**Narodowy Instytut Onkologii
Im. Marii Skłodowskiej-Curie
- Państwowy Instytut Badawczy
Oddział w Gliwicach
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15
44-102 Gliwice**

Dyrekcja
Tel.: +48 32 278 96 18
Fax: +48 32 230 78 07

onkologia@io.gliwice.pl
www.io.gliwice.pl

Centrala
Tel.: +48 32 278 88 88
Fax: +48 32 231 35 12

NIP: 5250008057
REGON: 000288366-00028

Omówienie cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe, będące podstawą do wnioskowania o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego.

Podstawę przedstawionej mi do oceny rozprawy habilitacyjnej tworzy cykl pięciu publikacji, które mają stanowić uzupełnienie obecnego stanu wiedzy na temat patogenezы polineuropatii indukowanej leczeniem u chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Należy jednak podkreślić, że dwie z tych prac stanowią opracowania pogładowe, trudno więc w tym przypadku mówić o uzupełnieniu stanu wiedzy. Raczej – o jej usystematyzowaniu. Prace oryginalne, które w moim odczuciu powinny stanowić przedmiot oceny rozprawy habilitacyjnej, to trzy opracowania opublikowane w *Journal of Clinical Medicine*, *International Journal of Molecular Sciences* oraz *Leukemia & Lymphoma*. We wszystkich pracach Habilitantka jest pierwszym autorem.

W pierwszej pracy (*J Clin Med.* 2021;10(19):4584) oceniano związek cytokin prozapalnych oraz zmian w globalnej ekspresji genów, u chorych na szpiczaka przed wdrożeniem leczenia i w jego trakcie, na rozwój polineuropatii. Dzięki wykonanym badaniom zaobserwowano znamienne wyższe stężenia IL-10 oraz IL-1 β u chorych z objawami neuropatii, w porównaniu do chorych bezobjawowych. Analiza transkryptomu pozwoliła na wykrycie zwiększonej ekspresji czynnika MAP2K7. W globalnej analizie ekspresji genów stwierdzono wzrost procesów immunologicznych, apoptotycznych, wyciszania chromatyny, epigenetycznej regulacji ekspresji genów i organizacji telomerów. Walidacja wybranych genów metodą qRT-PCR pozwoliła stwierdzić znamienne statystycznie wzrost ekspresji genu *IFN- γ* u chorych z objawami neuropatii, w porównaniu do chorych bezobjawowych. We wnioskach Autorzy wskazują na istotny związek czynników prozapalnych i immunologicznych z rozwojem polineuropatii obwodowej.

W kolejnej pracy (*Leuk Lymphoma* 2021;62(11):2768-2776) analizie poddano osocze chorych na szpiczaka mnogiego z objawami i bez objawów polineuropatii obwodowej. Praca polegała na badaniu zmian w profilu krążących miRNA za pomocą macierzy genetycznych, pod kątem zidentyfikowania biomarkera polineuropatii wśród krążących cząsteczek mikro-RNA. Jako najbardziej obiecujący biomarker wskazano miR-22-3p, oprócz niego dwa inne (miR-23a-3p, miR-24-5p) o nieco mniejszej wartości diagnostycznej.

Ostatnia z serii prac oryginalnych (*Int J Mol Sci.* 2022 Feb 23;23(5):2431) polegała na zaprojektowaniu modelu neuropatii poprzez traktowanie komórek nerwowych bortezomibem, a następnie analizie zmian w ekspresji genów, cząsteczek miRNA oraz

acetylacji wybranych histonów. Wyniki analiz macierzy genetycznych poddano walidacji na wybranych genach metodą qRT-PCR. Geny o istotnie zmienionej ekspresji zostały sklasyfikowane za pomocą Gene Ontology. Miały one związek głównie z procesami regulacji epigenetycznej, jak pozytywna regulacja ekspresji genów, negatywna regulacja ekspresji genów, regulacja wyciszania genów, wyciszanie genu przez RNA, wyciszanie chromatyny i inne. Analiza transkryptomu pozwoliła na stwierdzenie obniżenia ekspresji białek wchodzących w skład kompleksów ERCC6, B-WICH i SIRT1, co może wpływać na hamowanie procesów neuroochronnych i neuroregeneracyjnych. Analiza ekspresji cząsteczek miRNA pozwoliła na wytypowanie czterech, mogących mieć związek z rozwojem polineuropatii. Jedną z nich (miR-6810-5p) związana była z obniżeniem ekspresji genów odpowiedzialnych za utrzymanie homeostazy układu nerwowego (*FOXM1*, *SLC1A5*, *TSPAN9*, *MSC*). W pracy tej zwraca uwagę wytypowanie innych cząsteczek miRNA jako potencjalnych markerów polineuropatii niż w badaniu na ludziach. Może to z jednej strony wskazywać na znaczną złożoność procesu indukowania zjawiska polineuropatii, z drugiej – na nieadekwatność zaproponowanego modelu. Autorzy nie komentują w tej publikacji swoich odkryć w kontekście wyników swoich poprzednich badań, choć praca dotycząca zmian ekspresji krążącego mikroRNA u ludzi poddanych leczeniu bortezomibem została tam zacytowana.

Wykonane badania pozwoliły na poczynienie oryginalnych obserwacji i w moim odczuciu stanowią istotny wkład w rozwój wiedzy na temat mechanizmów powstawania polineuropatii po zastosowaniu bortezomibu. Uzyskane wyniki nie pozwalają na pełne prześledzenie mechanizmów badanego zjawiska, tym bardziej, że wyniki badań *in vivo* nie pokrywają się ze znaleziskami z modelu *in vitro*, choćby w zakresie ekspresji cząsteczek miRNA. Stanowią jednak dobrą podbudowę i wskazują kierunki do dalszych badań.

Dwie ostatnie prace cyklu to prace poglądowe, jedna omawiająca mechanizmy molekularne działania bortezomibu ze szczególnym uwzględnieniem indukowanej przez lek polineuropatii (*Acta Haematol Pol* 2021;52,4:375-381) i druga poruszająca kwestię związku BDNF z patogenezą szpiczaka i neuropatii obwodowej (*Leuk Lymphoma* 2022;63(13):3044-3051).

Wszystkie prace składające się na osiągnięcie naukowe są opracowaniami wieloautorskimi, co jest typowe dla badań wymagających zaangażowania wielodyscyplinarnego zespołu. Zgodnie z oświadczeniem dr Łuczkińskiej, przedstawione do recenzji publikacje są wynikiem pracy badawczej zrealizowanej w Zakładzie Patologii Ogólnej Katedry Fizjopatologii PUM w Szczecinie,

współfinansowanej ze środków Narodowego Centrum Nauki OPUS 2016/23/N/NZ7/03363. Kierownikiem projektu, zgodnie z informacją zawartą na stronie PUM, jest prof. Bogusław Machaliński.

Osiągnięcie naukowe może stanowić część pracy zbiorowej, jeżeli opracowanie wydzielonego zagadnienia jest indywidualnym wkładem osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego. W tym przypadku trudno jednakże precyzyjnie stwierdzić, jakie konkretnie zagadnienie zostało opracowane indywidualnie przez dr Łuczowską. Habilitantka nie określa procentowego wkładu w badania, ani w powstanie konkretnych publikacji. Biorąc pod uwagę liczbę współautorów publikacji oryginalnych (w dwóch 14, w jednej 16) i zakładając, że ich wkład nie przekraczał 5% na osobę (znaczna część z nich, zgodnie z treścią oświadczeń, zajmowała się korektą manuskryptu), dla pierwszej autorki pozostałoby odpowiednio 30% i 20%, co w kontekście postępowania awansowego może budzić wątpliwości. Co nie mniej istotne, we wszystkich pracach oryginalnych, ostatni autor jest jednocześnie tym, który zadeklarował w oświadczeniach opracowanie koncepcji badań i nadzór merytoryczny nad pracami. Sugeruje to, że koncepcja badań, których owocem były publikacje, nie pochodziła od dr Karoliny Łuczowskiej. Jest to o tyle zaskakujące, że właśnie od kandydatki na samodzielnego pracownika naukowego należałoby oczekiwać inicjowania badań i nadzoru merytorycznego nad ich przebiegiem. Tymczasem mamy do czynienia z serią publikacji będących zwierczeniem wysiłku twórczego zespołu, kierowanego przez beneficjenta konkursu grantowego, którego Habilitantka była jednym z członków, zajmujących się realizacją powierzonych jej zadań. Dr Łuczowska w załączonych oświadczeniach podaje wprawdzie, że projektowała schemat badania, trudno jednak precyzyjnie ocenić proporcję jej wkładu w kontekście przytoczonych faktów.

W podsumowaniu wyników badań znajdującym się w autoreferacie Habilitantka formułuje dość radykalne wnioski, które w moim odczuciu nie znajdują pełnego oparcia w zaprezentowanych wynikach. Habilitantka stwierdza, że istotny wpływ na rozwój polineuropatii mają zmiany ekspresji genów regulujących procesy immunologiczne oraz czynniki sekrecyjne, podobnie jak mechanizmy epigenetyczne i czynnik BDNF. O ile można byłoby się zgodzić, że wymienione czynniki są związane z wystąpieniem neuropatii, to jednak udokumentowanie związku przyczynowo-skutkowego wymagałoby dalszych badań. Ostatni z wniosków zresztą nie jest nawet związany z wynikami badań oryginalnych stanowiących części składowe ocenianego cyklu publikacji, lecz stanowi raczej rodzaj podsumowania opublikowanej przez Autorkę pracy poglądowej na ten temat.

Pozostała aktywność naukowa

Habilitantka wykazuje się bardzo bogatą aktywnością naukową, realizowaną we współpracy z innymi uczelniami i ośrodkami badawczymi, w tym zagranicznymi. Należy tu wymienić między innymi Uniwersytet w Greifswaldzie, Instytut Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk, Zamiejscowy Wydział Kultury Fizycznej w Gorzowie Wielkopolskim Akademii Wychowania Fizycznego w Poznaniu, czy Uniwersytet w Rostocku. Dr Łuczowska intensywnie współpracuje również z szeregiem Klinik i Zakładów PUM.

Owocami tej współpracy są liczne publikacje naukowe, dotyczące między innymi molekularnych podstaw mechanizmu działania bortezomibu, mechanizmów odpowiedzialnych za niską jakość nasienia u mężczyzn narażonych na szok temperaturowy jąder, związku suplementacji wybranymi preparatami z funkcjonowaniem układu immunologicznego, zastosowania populacji liniowo-negatywnych komórek macierzystych i progenitorowych u chorych na stwardnienie zanikowe boczne, projektowania nanokapsuły przenoszącej neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF), określenia roli czynników immunologicznych i angiogennych w patogenezie porodów przedwczesnych, mechanizmów epigenetycznych w patogenezie chorób, czy roli czynników angiogennych, immunologicznych i miRNA w rozwoju zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem.

Większość z wymienionych tu publikacji ukazała się w ciągu ostatnich czterech lat, co świadczy o bardzo intensywnej pracy naukowej Kandydatki. Jest ona ponadto pierwszą autorką 9 doniesień zjazdowych i współautorką kolejnych 23, co łącznie daje 32 doniesienia zjazdowe. Aktywność zjazdowa dr Łuczowskiej wydaje się być w związku z tym niezbyt intensywna, jeśli za punkt odniesienia wziąć liczne i wysoko notowane publikacje pełnotekstowe.

Sumaryczny dorobek naukowy Habilitantki jest imponujący i dodatkowo powiększył się istotnie od czasu uzyskania stopnia doktora. Większość prac została opublikowana jednak przed obroną rozprawy doktorskiej, co jest proporcją w moim odczuciu nietypową i raczej niespotykaną w przypadku osób ubiegających się o stopień doktora habilitowanego. Z drugiej strony, sumaryczny IF dwunastu prac opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora (poza omawianym cyklem publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe Habilitantki) wynosi aż 69,779, co jest wartością budzącą uznanie. W dwóch z tych prac dr Łuczowska była pierwszą autorką.

Działalność dydaktyczna, organizacyjna oraz pozostałe osiągnięcia

Habilitantka prowadzi zajęcia z patofizjologii (ćwiczenia oraz wykłady) dla studentów kierunku Lekarskiego i kierunku Lekarsko-Dentystycznego oraz dla kierunków Pielęgniarstwo, Położnictwo, Ratownictwo Medyczne, Kosmetologia, Biotechnologia, Fizjoterapia, Analityka Medyczna. Prowadzi także zajęcia z terapii komórkowej dla studentów kierunku Biotechnologia. Bierze również udział w prowadzeniu Studenckiego Koła Naukowego w Zakładzie Patologii Ogólnej PUM, którego opiekunem formalnie jest jednak prof. Bogusław Machaliński. Wykazała się ponadto umiejętnością pozyskiwania funduszy na badania naukowe i jest kierownikiem grantu NCN Miniatura pod tytułem „Rola witamin 25(OH)D i VK2 MK-7 w patogenezie szpiczaka plazmocytowego oraz rozwoju lekooporności”.

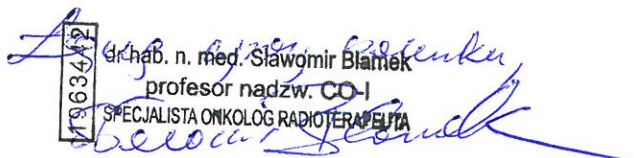
Na koniec należy zauważyć brak inicjatywy oraz działań, które można byłoby zakwalifikować jako działalność organizacyjną. Habilitantka podaje w autoreferacie, że nie brała udziału w pracach komitetów organizacyjnych i naukowych krajowych czy zagranicznych konferencji naukowych, programach europejskich i innych programach międzynarodowych itd. Co szczególnie zwraca uwagę – Habilitantka nie jest członkiem żadnego towarzystwa ani organizacji naukowej. Nie odbyła również żadnego stażu w instytucjach naukowych, krajowych ani zagranicznych. Nie uczestniczyła też w pracach zespołów oceniających wnioski w konkursach o charakterze naukowym czy dydaktycznym, nie posiada dorobku technologicznego, nie wykonywała ekspertyz, ani nie bierze udziału w pracach zespołów eksperckich czy konkursowych. Jest jednak laureatką kilku nagród, w tym Nagrody Prezesa Rady Ministrów za wyróżniającą się rozprawę doktorską oraz Nagrody Zaufania „Złoty Otis” w kategorii Debiut Naukowy.

Podsumowanie

Podsumowując, Habilitantka jako osiągnięcie naukowe przedstawiła cykl pięciu publikacji, z których jednak tylko trzy są pracami oryginalnymi, pozostałe to prace poglądowe. W moim odczuciu włączanie prac poglądowych do cyklu publikacji mających stanowić podstawę nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego, kłóci się z wyobrażeniem na temat osiągnięć dokumentujących status samodzielnego pracownika naukowego. Wrażenie to potęguje fakt przygotowania prac pod nadzorem merytorycznym opiekuna – promotora doktoratu, co zresztą zostało wprost potwierdzone w załączonych oświadczeniach Współautorów. Brak aktywności w zespołach eksperckich, komitetach naukowych i organizacyjnych konferencji itd. również jest zjawiskiem dość nietypowym w kontekście ubiegania się o stopień doktora habilitowanego. Tym bardziej – brak jakiegokolwiek aktywności w towarzystwach naukowych. Grono profesorów i doktorów habilitowanych stanowi

środowisko opiniotwórcze, dla którego aktywność w towarzystwach naukowych stanowi jedną z podstawowych metod kształtowania środowiska naukowego w którym działają oraz współpracy z otoczeniem zewnętrznym, w tym organami administracji publicznej, interdyscyplinarnymi zespołami eksperckimi czy z np. z przemysłem. Wniosek o nadanie stopnia doktora habilitowanego wydaje się być przygotowywany w pośpiechu, za czym przemawiają dość częste błędy literowe w przygotowanej dokumentacji, niekonsekwentne stosowanie skrótów itp., co oczywiście nie umniejsza wartości merytorycznej przedstawionych osiągnięć, a stanowi jedynie uchybienie formalne. Być może jest to niezamierzona konsekwencja imponującego tempa pracy naukowej Habilitantki.

Za kontynuacją postępowania habilitacyjnego przemawiają z kolei niewątpliwie osiągnięcia publikacyjne, wyrażające się przekraczającym oczekiwania sumarycznym współczynnikiem oddziaływania oraz wysokim sumarycznym wskaźnikiem cytowań i indeksem Hirscha (odpowiednio 222 i 10); wartość naukowa prac ujętych w ocenianym cyklu; jak również możliwość przeprowadzenia oceny dorobku Habilitantki z szerszej perspektywy, w trakcie posiedzenia Komisji Habilitacyjnej. W związku z powyższym wnoszę o kontynuację postępowania w sprawie nadania dr Karolinie Łuczowskiej stopnia doktora habilitowanego.


dr hab. n. med. Sławomir Blamek
profesor nadzw. CO-I
SPECJALISTA ONKOLOG RADIOTERAPIA

