

Poznań, 01 lutego 2024 r.

RECENZJA

**w postępowaniu habilitacyjnym dr n. med. Iwony Kwiecień
z Kliniki Chorób Wewnętrznych i Hematologii,
Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie**

pt. Wykorzystanie wielokolorowej cytometrii przepływowej do oceny profilu antygenowego komórek w bezpośrednim środowisku raka płuca

Ocena merytoryczna pracy stanowiącej podstawę wszczęcia postępowania

Trafność podjętej problematyki badawczej i jej oryginalność

Rozdźwięk między wynikami badań in vitro, a efektem tych działań w układach in vivo, już wiele lat temu dał asumpt do podjęcia prac badawczych zmierzających do oceny mikrośrodowiska guza nowotworowego. W każdym przypadku choroby nowotworowej mikrośrodowisko to jest inne. Uwarunkowane charakterem guza, przebiegiem choroby, stopniem zmodyfikowania odporności jak i cechami typowo osobniczymi. Jest to swoista bariera, która z jednej strony ogranicza dostęp leków, a z drugiej wytwarza warunki do optymalnego wzrostu nowotworu. Z tego właśnie powodu współczesna onkologia nie może już dłużej bazować wyłącznie na badaniu właściwości komórek nowotworowych. Owszem, poznanie ich charakteru, wrażliwości na stosowane leki, potencjału proliferacyjnego jest istotne w określeniu złośliwości oraz stopnia zaawansowania choroby. Ale to mikrośrodowisko guza decyduje o indywidualnej odpowiedzi na leczenie. A zatem to mikrośrodowisko guza jest tym obszarem, którego poznanie daje możliwość wprowadzenia personalizacji leczenia na kolejny, wyższy poziom.

Na tym tle, należy wysoko ocenić trafność podjętej tematyki badawczej. Rak płuca stanowi istotne wyzwanie. Dostęp do ogniska pierwotnego jest wielokrotnie utrudniony, możliwość wykonania przezoskrzelowej biopsji jest obarczona ryzykiem, a badania obrazowe – nawet najbardziej zaawansowane, wykorzystujące protokoły AI – nie są w stanie przynieść odpowiedzi na wszystkie pytania dotyczące stanu wyjściowego choroby. Wydaje się zatem, że należy rozwijać i udoskonalać te techniki, które dają gwarancję uzyskania maksymalnie dużej ilości materiału (zarówno o charakterze nowotworowym jak i z bezpośredniego sąsiedztwa guza), w stosunkowo małoinwazyjny sposób (płukanie oskrzelowo-płucne).

thi

Jednym z takich sposobów jest poszerzenie diagnostyki popłuczyn pęcherzykowo-oskrzelowych (oskrzelikowych). Zastosowanie wielokolorowej cytometrii – ukierunkowanej na możliwie jak najszersze poznanie fenotypu uzyskanych komórek, jest dobrym tropem.

Tym samym, tematyka badawczą, którą zajęła się p. dr Iwona Kwiecień ma istotne cechy oryginalności. Nie można powiedzieć, że są to badania o charakterze przełomowym, poszerzające horyzonty współczesnej medycyny. Ale stanowią one ważne uzupełnienie obecnego stanu wiedzy i mogą być w przyszłości wykorzystane do konstruowania nowych algorytmów postępowania u chorych z rozpoznaniem raka płuc.

Ocena uzyskanych rezultatów i ich znaczenie dla nauki i praktyki

Przedstawiony jako osiągnięcie naukowe cykl 4 prac oryginalnych należy ocenić jako spójny. Wszystkie z ww. prac dotyczą oceny profilu antygenowego komórek znajdujących się (in vivo) w bezpośrednim sąsiedztwie ogniska nowotworowego. Są to przede wszystkim komórki należące do układu immunologicznego – rodzina limfocytów T, makrofagi oraz komórki dendrytyczne, czyli te komórki, które są w bezpośredni sposób zaangażowane w modulowanie odpowiedzi immunologicznej. W każdej z ww. prac oryginalnych autorka próbuje odnaleźć walory praktyczne, których wykorzystanie może przynieść określone korzyści kliniczne i populacyjne.

Wszystkie ww. prace zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach posiadających zarówno punktację IF oraz Ministerstwa Nauki.

Sumaryczny IF ww. cyklu wynosi 26,304; punktacja ministerialna - 560. Pani Doktor Iwona Kwiecień jest we wszystkich ww. pracach pierwszym autorem. Tylko jedno z czasopism, w których zostały opublikowane prace, należy do wydawnictwa MDPI.

Uzyskane rezultaty mają przede wszystkim charakter praktyczny. Nie można jednak uznać, że osiągnięcie naukowe jest oparte o czysto metodologiczną pracę. Poznanie fenotypu komórek wchodzących w skład mikrośrodowiska guza w raku płuca, zdefiniowanie ich odrębności oraz potencjalnych interakcji ma również bardzo duży aspekt poznawczy.

W szczególności, potwierdzono duży potencjał oznaczeń opartych o badanie materiałów płynnych w cytometrii przepływowej. Wykazano (1) występowanie różnic w badanych wybranych populacjach komórek immunokompetentnych w zależności od odległości od toczącego się procesu nowotworowego, (2) zróżnicowaną ekspresję cząsteczek punktów kontrolnych na limfocytach obwodowych i płucnych, (3) wyższy odsetek makrofagów w bezpośrednim otoczeniu guza w porównaniu do płuca zdrowego, (4) występowanie charakterystycznych zmian i dominujących subpopulacji komórek w niedrobnokomórkowym przerzutowym raku płuca w porównaniu do niedrobnokomórkowego raka płuca, który jeszcze nie dał przerzutów.

Udowodniono, że wykorzystanie wielokolorowej cytometrii przepływowej z użyciem szerokiego panelu przeciwciał monoklonalnych do szczegółowej oceny wszystkich ww. subpopulacji badanych komórek pozwala na dokładną analizę węzłów chłonnych śródpiersia i komórek

fu

krążących, co być może pozwoli na opracowanie panelu przeciwciał do rutynowego oznaczania ww. komórek w raku płuca.

Poprawność formalno-językowa, stylistyczna i interpunkcyjna

Przedmiotem mojej oceny w tej części recenzji jest przygotowane przez dr Iwonę Kwiecień omówienie (w formie wydruku komputerowego) osiągnięcia naukowego oraz dotychczasowego dorobku naukowego, dydaktycznego, organizacyjnego oraz popularyzującego naukę. Opracowanie to jest przejrzystym przewodnikiem prowadzącym czytelnika przez zagadnienia, które zostały opublikowane we wspomnianych już wcześniej publikacjach naukowych. Stanowi ono swoiste kompendium współczesnej wiedzy o metodach diagnostycznych w raku płuca (zwłaszcza z wykorzystaniem cytometrii), a także stratyfikacji chorych do grup ryzyka. Przybliża również w skrócie najważniejsze rezultaty osiągniętych badań. Drobne usterki językowe (tzw. literówki) oraz stwierdzenie – w formie oceny – o przydatności uzyskanych wyników w praktyce klinicznej (co raczej powinno się znaleźć po stronie recenzentów) stanowią jedyne uchybienia, które w żaden sposób nie umniejszają wartości pracy.

Ocena metodologiczna pracy

Dobór literatury, umiejętność wykorzystania źródeł

Przechodząc do tej części opinii, należy raz jeszcze mieć na uwadze fakt, że moja ocena nie dotyczy zawartości merytorycznej oraz sposobu opracowania wyników w publikacjach tworzących cykl. Publikacje te zostały już zrecenzowane, a ukazując się w recenzowanych czasopiśmie z zakresu onkologii i chorób płuc, musiały być wystarczająco wartościowe, aby zostać opublikowane.

Moje uwagi muszą zatem dotyczyć wyłącznie komentarza Habilitantki do ww. cyklu prac, który został zawarty w przekazanych mi materiałach.

W komentarzu tym dr Iwona Kwiecień skupiła się w pierwszym rzędzie na omówieniu wspólnego trzonu wszystkich prac, a także nakreśleniu toku myślowego, jaki towarzyszył jej w okresie pracy badawczej. Przekaz ten został sformułowany w sposób czytelny i obiektywny.

Poprawność formułowania problemów i hipotez (założeń badawczych)

Cykl 4 publikacji tworzących osiągnięcie naukowe w postępowaniu habilitacyjnym wynika w pewnym sensie z kontynuowania oraz poszerzania prac badawczych, które zostały zapoczątkowane w rozprawie doktorskiej Habilitantki. Każde kolejne opracowanie - wchodzące w skład osiągnięcia habilitacyjnego - jest w pewnym sensie odpowiedzią na wątpliwości, czy też otwarte pytania, które były stawiane we wcześniejszych publikacjach. Tym samym cykl jest spójny oraz wnosi istotne z punktu widzenia nauki wartości poznawcze i praktyczne. Poszczególne problemy badawcze zostały dobrze zdefiniowane, a stawiane hipotezy badawcze są konsekwentnie weryfikowane w kolejnych etapach prac.

Trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętność ich zastosowania

Narzędzia badawcze zastosowane przez Habilitantkę są jak najbardziej poprawne. Podejmowana przez dr Iwonę Kwiecień tematyka badawcza wymagała interdyscyplinarnego podejścia

tu

do rozwiązywania stawianych problemów naukowych. Aby udzielić prawidłowych odpowiedzi na pytania należało podjąć szeroką współpracę nie tylko w zakresie współczesnej onkologii, ale również immunologii, hematologii i histologii. Powiązanie tak wielu różnych specjalności świadczy o umiejętności doboru zespołu badawczego, przydzielaniu określonych zadań, korzystaniu z doświadczenia mentorów oraz poprawnej interpretacji rozbieżnych wielokrotnie wyników.

Prawidłowość układu pracy i struktury podziału treści

Nie dotyczy.

Ocena dorobku naukowego Habilitantki

Łączna wartość punktowa dorobku naukowego (poza osiągnięciem naukowym) to IF = 113,287; punktacja ministerialna = 2406. Indeks Hirscha wynosi 8. Prace naukowe będące zarówno w dorobku naukowym Habilitantki oraz stanowiące przedmiot osiągnięcia naukowego były cytowane prawie 200 razy.

Powyższe parametry wskazują na to, że osoba dr Kwiecień jest rozpoznawana w środowisku naukowym. Mimo, że od ukończenia studiów wyższych minęło niewiele ponad 11 lat.

Na uwagę zasługuje duża aktywność Habilitantki w zakresie nawiązywania krajowej współpracy naukowej. Liczne staże, wyjazdy i konferencje są tego potwierdzeniem.

Niestety, aktywność ta nie jest przenoszona zagranicę. W informacjach udostępnionych przez Habilitantkę pojawiła się tylko pojedyncza nota o kilkudniowym stażu zagranicznym. W dorobku naukowym brakuje osób – współautorów prac z zagranicznych ośrodków naukowych.

Nie dostrzegłem również informacji o prowadzeniu projektów naukowych finansowanych ze źródeł poza Wojskowym Instytutem Medycznym.

Ocena dorobku dydaktycznego oraz organizacyjnego

Dorobek dydaktyczny, organizacyjny oraz promujący naukę jest adekwatny do stażu pracy oraz bieżącego zatrudnienia. Pani dr Iwona Kwiecień prowadzi zajęcia dydaktyczne w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym. To ważne z uwagi na możliwość korzystania z wiedzy Pani Doktor przez adeptów sztuki lekarskiej. Habilitantka angażuje się również w prowadzenie fakultatywnych wykładów oraz szkoleń i kursów zawodowych.

Jest również regularnym uczestnikiem polskich oraz międzynarodowych konferencji i spotkań naukowych takich jak: European Respiratory Society International Congress, Kongresów Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, Zjazdów Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Szkół Cytometrii Przepływowej Becton Dickinson BD, Spotkań naukowych Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej, Międzynarodowego ERS Lung

Cancer Congress, Spotkań Naukowych Polskiej Grupy ERS, Polskiej Szkoły Hematologii (Sesje wiosenne i jesienne).

Pani dr Iwona Kwieceń angażuje się także w przygotowanie i prowadzenie konferencji naukowych oraz bierze czynny udział w recenzowaniu publikacji naukowych.

Wniosek końcowy

Ubiegająca się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego, dr n. med. Iwona Kwieceń posiada bardzo dobry dorobek naukowy. Skumulowany IF oparty o wszystkie pełnotekstowe publikacje (również te, które wchodzą w skład osiągnięcia) wynosi ok 140 pkt., a wartość punktacji ministerialnej zbliża się do 3000. Dorobek organizacyjny jest adekwatny do zajmowanego stanowiska, zainteresowań naukowych, a także specyfiki wykonywanej pracy.

Osiągnięcie naukowe pt. " Wykorzystanie wielokolorowej cytometrii przepływowej do oceny profilu antygenowego komórek w bezpośrednim środowisku raka płuca" wnosi duży wkład w rozwój nauki zarówno w zakresie podstawowym, klinicznym jak i stosowanym. Osiągnięcie zawiera cechy nowatorstwa, a przydatność otrzymanych wyników dla rozwoju dyscypliny może przełożyć się na wprowadzenie w najbliższych latach nowych metod diagnostyki i leczenia w raku płuca.

Biorąc pod uwagę powyższe, oraz opierając się na Ustawie z dnia 20 lipca 2018 - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, stwierdzam, że przedstawione przez dr n. med. Iwonę Kwieceń osiągnięcie naukowe na stopień doktora habilitowanego, a także dorobek naukowy, dydaktyczny oraz organizacyjny **stanowią podstawę do uzyskania stopnia doktora habilitowanego.**



Prof. dr hab. Michał Nowicki