

Prof. dr hab. n. med. Sergiusz Nawrocki

Kierownik Katedry Onkologii

Wydział Lekarski, Collegium Medicum

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski

**Recenzja osiągnięcia naukowego Pani dr Iwony Kwiecień i ocena dorobku w postępowaniu
habilitacyjnym.**

Recenzja osiągnięcia naukowego: „Wykorzystanie wielokolorowej cytometrii przepływowej do oceny profilu antygenowego komórek w bezpośrednim środowisku raka płuca”.

Ocena cyklu publikacji stanowiącego osiągnięcie naukowe

Do oceny Habilitantka przesłała cykl 4 publikacji:

1. Kwiecień I., Skirecki T., Polubiec-Kownacka M., Raniszewska A., Domagała-Kulawik J. *Immunophenotype of t cells expressing programmed death-1 and cytotoxic T cell antigen-4 in early lung cancer: local vs. systemic immune response*. Cancers 2019 : Vol. 11, nr 4, s. 567, [1-18].
2. Kwiecień I., Rutkowska E., Polubiec-Kownacka M., Raniszewska A., Rzepecki P., Domagała-Kulawik J. *Identification of PD-1 ligands: PD-L1 and PD-L2 on macrophages in lungcancer milieu by flow cytometry*. Translat. Lung Cancer Res. 2021 : Vol. 10, nr 4, s. 1679-1689..
3. Kwiecień I., Rutkowska E., Sokołowski R., Bednarek J., Raniszewska A., Jahnz-Różyk K., Rzepecki P., Domagała-Kulawik J. *Effectormemory T Cells and CD45RO+ regulatory T Cells in metastatic vs. non-metastaticlymphnodes in lungcancerpatients*. Front. Immunol.2022 : Vol. 13, s. e864497, 1-13.
4. Kwiecień I., Rutkowska E., Raniszewska A., Sokołowski R., Bednarek J., Jahnz-Różyk K., Rzepecki P., Domagała-Kulawik J. *Immunosuppressive properties of human PD-1 + , PDL-1 + and CD80 + dendriticcells from lymph nodes aspirates of lung cancer patients*. Cancer Immunol. Immunother. 2022 : Vol. 71, nr 10, s. 2469-2483.

Tematyka cyklu prac dr Kwiecień podejmuje bardzo aktualny i ważny klinicznie problem mało inwazyjnych technik diagnostycznych w przypadku- jednego z najczęstszych nowotworów - raka płuca. Rozsiew raka płuca jest główną przyczyną śmiertelności wśród mężczyzn i kobiet w Polsce i w wielu innych krajach. Zrozumienie biologii tego nowotworu a w szczególności roli mikrośrodowiska guza jest niezbędne do doskonalenia i dopasowania strategii terapeutycznych do indywidualnych cech choroby nowotworowej pacjenta, zwiększających szanse na wyleczenie chorych.

Celem cyklu publikacji było scharakteryzowanie profilu antygenowego komórek odgrywających istotne znaczenie w nadzorze immunologicznym w bezpośrednim otoczeniu guza z wykorzystaniem wielokolorowej

cytometrii przepływowej w materiałach pochodzących z bezpośredniego otoczenia guza: płynie z popłuczyn z drzewa oskrzelowego (BALF) lub będących odzwierciedleniem środowiska guza na podstawie oceny aspiratów z węzłów chłonnych uzyskanych metodą aspiracji przezoskrzelowej pod kontrolą USG (EBUS/TBNA). Cele szczegółowe obejmowały:

1. Ocenę ekspresji receptora programowanej śmierci 1 (PD-1, ang. *programmed death receptor- 1*) i CTLA-4 (ang. *cytotoxic T cell antigen-4*) na limfocytach T w różnych stadiach dojrzewania w TME raka płuca, zdrowym płucu i krążeniu systemowym z wykorzystaniem wielokolorowej cytometrii przepływowej.
2. Ocenę ilościową ekspresji w makrofagach pęcherzykowych (AMs, z ang. *alveolar macrophages*) ligandów dla: PD-2 i PD-1 na AMs w odniesieniu do limfocytów T u pacjentów chorych na raka płuca.
3. Ocenę dojrzewania limfocytów T i wyodrębnienia dominującej subpopulacji w aspiratach z przerzutowych węzłów chłonnych śródpiersia wraz z oceną ilościową innych podstawowych subpopulacji leukocytów w tym: limfocytów T regulatorowych (Tregs, z ang. *T regulatory cells*), Th17, limfocytów B, komórek NKT, komórek NK, monocytów, granulocytów.
4. Ocenę dojrzewania komórek dendrytycznych z węzłów chłonnych śródpiersia oraz wyodrębnienie dominującej subpopulacji komórek dendrytycznych w aspiratach z przerzutowych węzłów chłonnych śródpiersia.

W dwóch pierwszych pracach w cyklu Habilitantka zastosowała wielokolorową cytometrię przepływową do oceny ekspresji antygenów w komórkach w sąsiedztwie guza w oskrzelach w porównaniu do kontroli uzyskanej z drugiego płuca, które habilitantka uznała za zdrowe oraz we krwi obwodowej. Uzyskane wyniki cyklu przedstawionych prac są oryginalne i stanowią ciekawe i niekonwencjonalne podejście do pośredniej oceny mikrośrodowiska guza. Trudno ocenić znaczenie praktyczne i kliniczne uzyskanych wyników gdyż trzeba by je skorelować ze znanymi i powszechnie stosowanymi technikami diagnostycznymi opartymi na badaniu materiału uzyskanego z guza i jego otoczenia przy pomocy biopsji lub uzyskanego w wyniku zabiegu operacyjnego. Ewentualne znaczenie praktyczne i kliniczne uzyskanych profili antygenowych również należałoby przeanalizować w kontekście przebiegu klinicznego choroby u pacjentów (przeżyciem, odpowiedzią na leczenie, etc.).

Kolejne dwie prace oparte są na materiale uzyskanym przy pomocy biopsji aspiracyjnej z węzłów chłonnych z przerzutami raka płuca w porównaniu do zdrowych węzłów chłonnych. Habilitantka udowodniła w tych pracach, że cytometria umożliwia badanie ekspresji wybranych antygenów

związanych z hamowaniem odpowiedzi immunologicznej przeciwko komórkom raka płuca na limfocytach T i komórkach dendrytycznych pochodzących z węzłów chłonnych. Ewentualne znaczenie kliniczne uzyskanych wyników wymaga dalszych badań uwzględniających znane czynniki prognostyczne i predykcyjne oraz przebieg kliniczny choroby.

Cykl prac ma unikalny charakter i przedstawia oryginalny i istotny wkład Habilitantki w badania nad rakiem płuca. We wszystkich czterech z przedstawionych prac dr Kwiecień jest pierwszym autorem. Wszystkie prace zostały opublikowane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym i posiadają wysoki współczynnik oddziaływania (IF).

Podsumowując, powyższe badania mają istotne znaczenie naukowe i potencjalne praktyczne ponieważ wskazują nowe metody diagnostyczne w grupie wyjątkowo źle rokujących i trudnych do leczenia nowotworów.

Przedstawiony cykl publikacji stanowi oryginalny i znaczny wkład dr Kwiecień w rozwój nauk medycznych co spełnia wymagania ustawy - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r. stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego (zgodnie z art. 219 ust. 1. pkt 2 Ustawy).

Ocena dorobku naukowego, w tym aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej uczelni, w szczególności zagranicznej.

Dr Kwiecień jest autorką 33 prac pełnotekstowych opublikowanych w czasopismach, w tym 22 opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora. Sumaryczny IF dla wszystkich publikacji (bez cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe) wynosi 113,287 (102,291 po doktoracie); współczynnik Hirscha =8, a liczba cytowań bez autocytowań 146. (stan na dzień 11.04.2023 wg WoS). Łączna punktacja jako pierwszy autor (bez cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe, 5 oryginalnych, 1 przeglądowa) po uzyskaniu stopnia doktora: IF = 27,025;

Poza cyklem publikacji składających się na osiągnięcie naukowe dr Kwiecień zajmowała się wykorzystaniem cytometrii przepływowej w grupie chorych na raka płuca oraz w innych chorobach płuc, ze szczególnym uwzględnieniem sarkoidozy oraz chorych na COVID. Ponadto w kręgu jej zainteresowań znalazły się: ocena profilu komórkowego w raku płuca z wykorzystaniem innych niż

cytometria przepływowa metod badawczych oraz profil komórkowy u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym.

Habilitantka jest też autorką kilku prac porównujących różne metody diagnostyczne w diagnostyce hematologicznej.

Całokształt dorobku naukowego habilitantki i jej dotychczasową aktywność naukową oceniam zdecydowanie pozytywnie. Nie mam wątpliwości, że dorobek naukowy dr Kwiecień spełnia ustawowe wymagania stawiane habilitantom.

Habilitantka w swojej pracy naukowej współpracowała z wieloma ośrodkami krajowymi, w tym kilkoma uczelniami krajowymi, tj. z Warszawskim Uniwersytetem Medycznym, Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, Uczelnią Medyczną im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie a także z Instytutem Chorób Płuc i Gruźlicy w Warszawie i Szpitalem Specjalistycznym Chorób Płuc w Zakopanem. Potwierdzeniem tej współpracy są wspólne z kolegami z wyżej wymienionych ośrodków publikacje.

Nie znalazłem potwierdzenia istotnej współpracy międzynarodowej Habilitantki ale nie jest to warunek konieczny stawiany kandydatom do uzyskania stopnia dr. hab.

Działalność organizacyjna, dydaktyczna oraz popularyzująca naukę

Dr Kwiecień jest obecnie (od 2020) zatrudniona na stanowisku badawczym, w związku z czym nie prowadzi regularnie zajęć dydaktycznych ze studentami.

W latach 2012-2016 w ramach studiów doktoranckich prowadziła zajęcia dla studentów Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. W latach 2016-2017 prowadziła zajęcia w ramach zatrudnienia w Katedrze i Zakładzie Patomorfologii WUM.

Od roku 2019 prowadzi szkolenia naukowe i zajęcia praktyczne w ramach działalności dydaktycznej Kliniki Chorób Wewnętrznych i Hematologii Wojskowego Instytutu Medycznego oraz w Pracowni Hematologii i Cytometrii Przepływowej Kliniki Chorób Wewnętrznych i Hematologii WIM dla cytometrystów i lekarzy.

Działalność organizacyjna Dr Kwiecień jest dość skromna, przed uzyskaniem stopnia doktora - członek zarządu w Polskim Towarzystwie Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej w latach 2014-2020 i udział w organizacji spotkań naukowych oraz kilku konferencji naukowych; po uzyskaniu stopnia doktora dr Kwiecień była Członkiem Zarządu Stowarzyszenia Kulturalno-Edukacyjno-Naukowego „KEN” w latach 2015-2018 oraz była organizatorem jednej konferencji.

Jeżeli chodzi o działalność popularyzującą naukę to trudno mi ocenić aktywność dr Kwiecień ponieważ Habilitantka w autoreferacie wykazała, m.in. przynależność do redakcji czasopism naukowych oraz recenzowanie artykułów w ramach procesu „peer review” a także wystąpienia i aktywności (prowadzenie sesji naukowych) na licznych konferencjach; także inne aktywności, które są zwyczajowo traktowane raczej jako działalność naukowa a nie popularyzująca naukę.

Podsumowując stwierdzam, że pozytywnie oceniam osiągnięcie naukowe Habilitantki w postaci przedstawionego do oceny cyklu 4 publikacji. Spełnia ono wymagania ustawy określone w artykule 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Pozytywnie oceniam całokształt dorobku naukowego dr Kwiecień.

Jej działalność organizacyjna, dydaktyczna i popularyzującą naukę na podstawie danych z autoreferatu jest skromna. Oczekiwałbym większej aktywności w tym zakresie od kandydatki ubiegającej się o stopień dr. hab. nauk medycznych

Pomimo tych wątpliwości, stwierdzam, że osiągnięcia habilitantki wypełniają najważniejsze kryteria stawiane kandydatom ubiegającym się o nadanie stopnia doktora habilitowanego zgodne z obowiązującymi w Polsce aktami prawnymi.

Olsztyn, styczeń 2024 r.

