

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku



Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Zakład Diagnostyki Hematologicznej UMB

Białystok, dnia 26.02.2024 roku

OCENA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

**pt.: „Znaczenie oceny histopatologicznej raka piersi i charakterystyki jego mikrośrodowiska”
dr Patrycji Gazińskiej w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego nauk
medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.**

Ocenę osiągnięć naukowych dokonano zgodnie z uchwałą nr 4-10/e-216/2023 Rady Naukowej Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda PAN we Wrocławiu z dnia 14.12.2023 r. oraz decyzją Rady Doskonałości Naukowej o wyborze niżej podpisanej na recenzenta, w oparciu o wymagania określone w art. 219 ust. 1 pkt. 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 z późn. zm.), oraz przedłożoną dokumentację, tj.:

- 1) autoreferat
- 2) wykaz osiągnięć naukowych
- 3) informacje naukometryczne
- 4) wersję elektroniczną publikacji wchodzących w skład cyklu

Przedstawiona dokumentacja odpowiada ustawowym wymaganiom formalnym w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

I. Przebieg kariery naukowej i zawodowej

Pani dr Patrycja Gazińska uzyskała tytuł magistra inżyniera zootechniki w roku 2000 na Wydziale Nauk o Zwierzętach w Szkole Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, w roku 2006 uzyskała stopień doktora nauk rolniczych w zakresie zootechniki, na podstawie rozprawy doktorskiej zatytułowanej „Czerwce (*Hemiptera: Coccinea*) Parku Krajobrazowego Pojezierza Iławskiego” pod promotorstwem prof. dr hab. Elżbiety Podsiadło.

Aktywność zawodową Pani dr Patrycja Gazińska rozpoczęła po ukończeniu studiów doktoranckich w 2006 r. w Wielkiej Brytanii. Najpierw pracowała jako asystent opieki zdrowotnej w Southmead Hospital, Narodowa Służba Zdrowia (National Health Service, NHS), Bristol. Na tym samym stanowisku również pracowała w latach 2007 – 2008 w Lewes Victoria Hospital, Narodowa Służba Zdrowia (National Health Service, NHS), Lewes. Od 2008 do 2018 była zatrudniona w Zakładzie Badań Onkologicznych, Kolegium Królewskiego w Londynie (King's College London, KCL), najpierw jako Pracownik Naukowy ds. Patologii Piersi (Breast Pathology Research Scientist) potem jako Starszy Pracownik Naukowy ds. Patologii Piersi (Senior Breast Pathology Research Scientist). W 2018 Pani dr Patrycja Gazińska rozpoczęła pracę w Instytucie Badań nad Rakiem (Institute of Cancer Research, ICR)

w Londynie jako Kierownik grupy – Patologia cyfrowa i eksperymentalna (Team Leader – Experimental and Digital Pathology Team), którą zakończyła w 2021 rozpoczynając roczną współpracę z firmą Astra Zeneca (AZ), Cambridge, jako Menadżer – Biomarkery diagnostyczne i AI w diagnostyce (Medycyna precyzyjna, Jednostka rozwoju diagnostyki, Badania i rozwój onkologii). Po powrocie do Polski w 2022 rozpoczęła pracę w Sieci Badawczej Łukasiewicz – PORT Polski Ośrodek Rozwoju Technologii na stanowisku Starszy Lider Zespołu Badawczego Biobank i Zakładu Leczniczego Biobanku (Senior Research Team Leader, Biobank Research Group and Section of the Biobank Medical Facility), gdzie jest zatrudniona nadal.

Stwierdzam, iż kandydatka spełnia przesłankę, o której mowa w art. 219, ust. 1, pkt. 1, ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 z późn. zm.) dotyczącą wymogu posiadania stopnia naukowego doktora.

II. Ocena osiągnięcia naukowego

Zgodnie z art. 219 ust. 1. pkt 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 roku, poz. 742 ze zm.) dr Patrycja Gazińska przedstawiła do oceny w postępowaniu habilitacyjnym osiągnięcie naukowe, które jest cyklem czterech pełno tekstowych, oryginalnych i spójnych tematycznie publikacji naukowych o sumarycznej wartości współczynnika oddziaływania IF = 30,894 co opowiada MEiN = 525 pkt. pt. „Znaczenie oceny histopatologicznej raka piersi i charakterystyki jego mikrośrodowiska”.

We wszystkich publikacjach wchodzących w skład osiągnięcia będącego podstawą habilitacji Kandydatka jest pierwszym autorem, bądź autorem równorzędnym. Z przedstawionego opisu, wynika że udział Habilitantki na każdym etapie powstania manuskryptu od momentu stworzenia koncepcji pracy, przez wykonanie badań, napisanie, odpowiedzi na recenzję był wiodący pomimo wielu autorów publikacji. Publikacje były cytowane wg WoS 0-70 razy. Najwięcej cytowań ma praca z 2013 roku, nie była cytowana ta opublikowana w 2023.

Celem naukowym, jaki postawiła sobie dr Patrycja Gazińska, było określenie znaczenia oceny histopatologicznej raka piersi i charakterystyki jego mikrośrodowiska. Zrealizowanie tego celu wymagało dobrego planu, odpowiedniego warsztatu badawczego, współpracy z członkami zespołu badawczego oraz wykonanie wielu badań. Z ogromnym zainteresowaniem zapoznałam się z pracami wchodzącymi w skład osiągnięcia. Z uwagi że wszystkie prace zostały opublikowane na łamach uznanych czasopism o cyrkulacji międzynarodowej Modern Pathology (IF = 6,19), Clinical Cancer Research. (IF = 11,5), Frontiers in Immunology (IF = 7,3) oraz Clinical Research. (IF = 5,94) i są dostępne dla zainteresowanych osób, nie będę ich szczegółowo omawiała. Skoncentruję się na dokonaniach i odniosę się do celu i wniosków.

W pierwszej pracy pt.: „Comparison of basal-like triple-negative breast cancer defined by morphology, immunohistochemistry and transcriptional profiles.” (Gazinska P, Grigoriadis A, Brown JP, Millis RR, Mera A, Gillett CE, Holmberg LH, Tutt AN, Pinder SE. Modern Pathology. 2013) przeanalizowano wyniki od 142 pacjentek z rozpoznany inwazyjny typem przewodowy/niespecjalny rakiem piersi z cechami podstawnymi "Path-Basal" (68 pacjentek z potrójnie ujemne rakiem piersi z dodatnim wynikiem dla receptora nabłonkowego czynnika wzrostu określanego jako "Core Basal", oraz 54 pacjentki z rakiem piersi o fenotypie pięciomarkerowym ujemnym), z których żadna nie przeszła wcześniejszej terapii neoadiuwantowej. Autorka wykazuje, że identyfikacja i częstość klasyfikacji inwazyjnego raka piersi typu podstawnego zależy od zastosowanej metodologii. Badanie podkreśla potrzebę zdefiniowania rutynowo ocenianej mieszanki biomarkerów morfologicznych i immunohistochemicznych charakteryzujących tę kategorię raków inwazyjnych. Zwraca też uwagę, że

zidentyfikowane zmiany różnią się pod względem cech kliniczno-patologicznych. Pomimo że wiele badań i prób klinicznych wykorzystuje klasyfikację molekularną do definiowania raka piersi typu podstawnego, warto zauważyć że podejście to jest niespecyficzne i przecenia częstość występowania fenotypu podobnego do podstawnego w potrójnie ujemnym raku piersi. W publikacji zwrócono uwagę że istnieje potrzeba opracowania jasnych założeń dotyczących metodologii i potwierdzenia wcześniejszych obserwacji, że potrójnie ujemny rak piersi i rak piersi typu podstawnego nie są synonimami.

Kolejna publikacja pt.: *Dynamic Changes in the NK-, Neutrophil-, and B-cell Immunophenotypes Relevant in High Metastatic Risk Post Neoadjuvant Chemotherapy-Resistant Early Breast Cancers*. (Gazinska P, Milton C, Iacovacci J, Ward J, Buus R, Alaguthurai T, Graham R, Akarca A, Lips E, Naidoo K, Wesseling J, Marafioti T, Cheang M, Gillett C, Wu Y, Khan A, Melcher A, Salgado R, Dowsett M, Tutt A, Roxanis I, Haider S, Irshad S. *Clinical Cancer Research*. 2022) była poświęcona 153 pacjentkom z chorobą resztkową nowotworu piersi (residual cancer burden, RCB) II/III – TNBC (80 pacjentek) oraz ER+/HER2-neg (73 pacjentki). Autorka przedstawiła szczegółową ocenę opornych na chemioterapię nowotworów TNBC i ER+/HER2-, identyfikując wraz z zespołem szereg potencjalnych celów immunologicznych, które wymagają dalszej eksploracji, ponieważ pacjentki wysokiego ryzyka mogą odnieść korzyści z podejścia immunomodulacyjnego, które może być oceniane w przyszłych badaniach klinicznych. Dodatkowo, monitorowanie dynamiki immunologicznej guza podczas chemioterapii odzwierciedla zmiany w obrębie guza, a zatem może pomóc we wczesnym przewidywaniu odpowiedzi terapeutycznej i potencjalnie pozwolić na dostosowanie leczenia przed ostateczną operacją.

W trzeciej publikacji z 2023 roku, pt.: *Serum-derived extracellular vesicles from breast cancer patients contribute to differential regulation of T-cell-mediated immune-escape mechanisms in breast cancer subtypes*. (Graham R, Gazinska P, Zhang B, Khiabany A, Sinha S, Alaguthurai T, Flores-Borja F, Vicencio J, Beuron F, Roxanis I, Matkowski R, Liam-Or R, Tutt A, Ng T, Al-Jamal KT, Zhou Y, Irshad S. *Frontiers in Immunology* 2023), wykorzystano materiał od 63 pacjentów z rakiem piersi, 15 zdrowych ochotników, 4 linie komórkowe ludzkiego raka piersi oraz uwzględniono 218 retrospektywnych próbek z rakiem piersi. Autorka zajęła się pęcherzykami wewnątrzkomórkowymi (EV) oraz mechanizmem jak nowotwory mogą wykorzystywać je do promowania supresji immunologicznej oraz w jaki sposób podtypy raka piersi wytwarzają EV o różnych zdolnościach immunomodulacyjnych. Eksperymenty *in vitro* potwierdziły, że krążące EV w podtypach raka piersi mają funkcjonalnie różne zdolności immunomodulacyjne, przy czym EV od pacjentek z najbardziej agresywnym podtypem raka piersi (TNBC) wykazują najbardziej immunosupresyjny fenotyp. Zrozumienie wewnątrzkomórkowych/zewnątrzkomórkowych szlaków związanych ze zmianą stanu immunologicznego z aktywnego na stłumiony przez EV jest niezbędne do opracowania skutecznych terapii ukierunkowanych na EV, mających na celu przywrócenie kompetencji immunologicznych pacjenta

W ostatniej pracy, wchodzącej w skład ocenianego osiągnięcia, pt.: *Histological scoring of immune and stromal features in breast and axillary lymph nodes is prognostic for distant metastasis in lymph node-positive breast cancers*. (Grigoriadis A, Gazinska P, Pai T, Irshad S, Wu Y, Millis R, Naidoo K, Owen J, Gillett CE, Tutt A, Coolen AC, Pinder SE. *Journal of Pathology: Clinical Research*. 2018), Habilitantka zajęła się integracją danych klinicznych i patologicznych 309 pacjentów wzbogaconych o TNBC (170/309). Oceniono 25 cech histopatologicznych. Badanie podkreśla wartość kompleksowego badania histopatologicznego cech nowotworowych, okołoguzowych i węzłowych w celu przewidywania odległych przerzutów. Co więcej, jak zaznacza Autorka wyniki te wskazują na nowe histopatologiczne narzędzie prognostyczne, które poprawia dokładność przewidywania 5-letniego

DMFS w rakach piersi wysokiego ryzyka. Jeśli narzędzie to zostanie zwalidowane, może zostać wdrożone do standardowej praktyki histopatologicznej.

Po zapoznaniu się z osiągnięciem, będącym podstawą habilitacji stwierdzam, że określony przez Habilitantkę cel badawczy został zrealizowany. Prace tworzą spójny cykl i stanowią logiczną całość. Przeprowadzone badania prezentują wysoki poziom i stanowią istotny wkład w rozwój nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne. Potwierdzeniem tego jest publikacja wyników badań w uznanych, recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym o łącznej wartości współczynnika oddziaływania IF = 30,894 i MEiN = 525 pkt. Prace wieloautorskie oraz znaczący wkład Habilitantki w ich powstanie świadczą o dojrzałości naukowej Pani Doktor, co potwierdza umiejętność poprawnego i przemyślanego konstruowania badania naukowego oraz organizacji pracy w zespole interdyscyplinarnym.

Podsumowując, stwierdzam, że cykl powiązanych tematycznie czterech artykułów naukowych opublikowanych pod wspólnym tytułem „Znaczenie oceny histopatologicznej raka piersi i charakterystyki jego mikrośrodowiska” będący podstawą habilitacji, stanowi istotny wkład w rozwój dyscypliny nauki medyczne i spełnia wymogi określone w art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

III. Istotna aktywność naukowa Habilitantki

Dorobek naukowy dr Patrycji Gazińskiej na dzień 29.09.2023 r., zgodnie z wykazem przygotowanym przez Pełnomocnika Dyrektora Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda PAN we Wrocławiu ds. bibliometrii w formie naukometrycznej to 39 prac oryginalnych i 2 prace bez IF, o łącznym IF: 510,13, oraz liczbie punktów MEiN: 4256, H-index: 22, liczba cytowani wg Web of Science Core Collection bez autocytowań: 2469.

Przed uzyskaniem stopnia doktora Habilitantka była autorką 2 artykułów naukowych o łącznym IF 0 i liczbie punktów MEiN: 6. Po uzyskaniu stopnia doktora stworzyła 39 prac oryginalnych o łącznym IF: 510,13 i liczbie punktów MEiN: 4250.

Z dokumentacji przedstawionej przez Habilitantkę wynika, że zainteresowania naukowe stanowią logiczną kontynuację badań, przedstawionych w osiągnięciu naukowym. Można je podzielić na sześć nurtów tematycznych:

- I. to badania genetyczne oraz nowe cele terapeutyczne (liczba prac 13, IF = 237,9 MEiN = 1630 pkt) w potrójnie ujemnym raku piersi (triple negative breast cancer, TNBC), gdzie głównym celem badań była poprawa wyników leczenia pacjentek z rakiem piersi, a także identyfikacja nowych celów terapeutycznych, diagnostycznych i prognostycznych;
- II. to badania histopatologiczne z zastosowaniem technologii cyfrowej (liczba prac 5; IF = 27,4 MEiN = 360 pkt.) - zostały wykorzystane obrazy cyfrowe węzłów chłonnych barwionych wyłącznie hemotoksyną i eozyną, których analizy wykazały, że informacje zawarte w obrazie histopatologicznym węzłów chłonnych, poza wykrywaniem przerzutów, mają również znaczenie w prognozowaniu pacjentek z TNBC;
- III. obejmują immunologię raka piersi (liczba prac 9; IF = 70,35 MEiN = 900 pkt.) - prace dotyczą eksploracji zależności i związku między układem odpornościowym a rakiem piersi w kontekście klinicznym i badawczym, oraz identyfikacji potencjalnie nowych strategii terapeutycznych wykorzystujących immunoterapię w leczeniu raka piersi;
- IV. dotyczy komórek macierzystych gruczołu piersiowego (liczba prac 3; IF = 17,85 MEiN = 75 pkt.) - w publikacjach z zastosowaniem nowatorskich metod i kompleksowych modeli zbadano

morfogenezę zrazików mlekowych i lokalizację potencjalnych markerów komórek macierzystych;

- V. skupia się na nowotworach dróg moczowych (liczba prac 2; IF = 2,13 MEiN = 20 pkt.) - badania miały na celu sprawdzenie czy ekstrakty z *Aristolochia clematitidis* Pliocene lub sam kwas arystolochowy (aristolochic acid, AA) może indukować rozwój nowotworów nerek lub urotelialnych oraz przetestowanie użyteczności białka rybosomalnego p-S6 do identyfikacji transformacji przednowotworowej;
- VI. obejmują inne nowotwory i mechanizmy biologiczne (liczba prac 4; IF = 88,07, MEiN = 495 pkt.)- w tym nurcie Habilitantka umieściła prace poświęcone procesowi nekroptozy, roli szlaku PI3K w raku piersi z dodatnim receptorem estrogenowym, procesowi kooptacja naczyń u pacjentów z przerzutami do wątroby raka jelita grubego oraz w przerzutach do wątroby ludzkiego raka piersi, zaangażowaniu immunogennej śmierć komórek, w której pośredniczy RIPK1 *in vivo* przez mięsaka tkanek miękkich.

IV. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

a) dotychczasowa współpraca międzynarodowa

Habilitantka po wyjeździe do Wielkiej Brytanii współpracowała z 35 prestiżowymi instytucjami naukowymi i klinicznymi. Jednocześnie współpracowała z jednostkami w Austrii, Belgii, Francji, Holandii, Włoszech, Serbii, Chinach, Indiach, Północnej Karolinie.

b) aktualna współpraca międzynarodowa

Po powrocie do kraju w 2022 r. i objęciu stanowiska Starszego Lidera Zespołu Badawczego Biobank i Zakładu Leczniczego Biobanku w Łukasiewiczu – PORT, Habilitantka kontynuuje współpracę naukową z instytucjami w Wielkiej Brytanii: Colorectal Clinical and Pathology Group, Medical Science, University of Oxford, Oxford, UK; Department of Breast Surgery, Royal Marsden NHS Foundation Trust, London; Targeted Therapy Team, The Institute of Cancer Research, Chester Beatty Laboratories, London; The Breast Cancer Now Research Unit, King's College London, London; The Breast Cancer Now Toby Robins Breast Cancer Research Centre, The Institute of Cancer Research, London; Wellcome Trust Sanger Institute and the University of Cambridge, Cambridge, UK.

c) współpraca krajowa:

W kraju dr Patrycja Gazińska współpracuje z Dolnośląskim Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii we Wrocławiu; Kliniką Onkologii, Wrocławski Uniwersytet Medyczny; Instytutem Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu; Wojskowym Szpitalem Klinicznym we Wrocławiu oraz Uniwersytetem Medycznym w Poznaniu.

V. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

a) działalność dydaktyczna i prowadzone zajęcia:

W trakcie studiów doktoranckich dr Patrycja Gazińska uczestniczyła w opracowaniu tematyki Zoologii i Anatomii bezkręgowców oraz w latach 2002 – 2006 prowadziła zajęcia dydaktyczne ze studentami

w Szkole Głównej Gospodarstwa Wiejskiego (SGGW) w Warszawie na Wydziale Nauk o Zwierzętach na kierunku Zootechnika

b) opieka nad młodymi naukowcami:

Habilitantka uczestniczyła w pracach doktorskich i we wdrożeniu doktorantów z King's College London (KCL) efektem czego było pięć publikacji.

c) nagrody i wyróżnienia:

W 2002 roku Habilitantka otrzymała dyplom gratulacyjny za uzyskanie wysokich ocen w ankiecie przeprowadzonej wśród studentów oceniających poziom i sposób prowadzenia zajęć dydaktycznych a w 2019 roku nagrodę za udział w projektach badawczych prowadzonych przez Wydział Fizjologii, Biochemii, Farmakologii i Toksykologii, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Warszawski SGGW

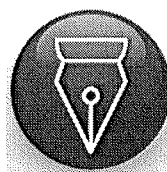
d) Ważne informacje dotyczące kariery zawodowej.

Habilitantka podczas pobytu w Wielkiej Brytanii uczestniczyła w szkoleniach, kursach i sympozjach rozwijający swój warsztat naukowy, predyspozycję kierowniczą, m.in. szkolenie kadry zarządzającej w podmiotach leczniczych wykonujących badania patomorfologiczne, planowanie i interpretacja wyników badań klinicznych, zarządzanie projektami badawczymi, podstawy zarządzania, szkolenie w zakresie hybrydyzacji fluorescencyjnej, szkolenie w diagnostyce molekularnej, szkolenie z zakresu patologii piersi w ramach IMPAKT 2013, szkolenie w zakresie immunohistochemii.

Podczas swojego pobytu w Wielkiej Brytanii Pani dr Patrycja Gazińska współpracowała z wieloma uznanymi naukowcami i doskonałymi zespołami w dziedzinie badania nad rakiem. Prowadziła szereg projektów związanych z patologią nowotworów, które stały się integralną częścią wielodyscyplinarnej pracy zespołowej.

Wniosek końcowy

Po zapoznaniu się z dokumentacją przedłożoną przez Panią dr Patrycję Gazińską stwierdzam, iż osiągnięcie naukowe pt. „Znaczenie oceny histopatologicznej raka piersi i charakterystyki jego mikrośrodowiska” oraz całokształt dorobku naukowego Pani Doktor spełnia wszystkie wymagania stawiane pracownikom naukowym, ubiegającym się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 z późn. zm.). Z uwagi na istotny wpływ przedstawionego osiągnięcia naukowego na rozwój dyscypliny nauki medycyny, wnoszę do Rady Naukowej Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda PAN we Wrocławiu o dopuszczenie Pani Patrycji Gazińskiej do dalszych etapów w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medycyny.



Signed by /
Podpisano przez:
Małgorzata Rusak
Date / Data:
2024-02-26
08:49

Dr hab. n. med. Małgorzata Rusak