



UNIWERSYTET MEDYCZNY

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Kierownik Zakładu Badań Ultrastrukturalnych

prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okolów

Ocena osiągnięcia naukowego, osiągnięć naukowo-badawczych
i aktywności naukowej oraz dorobku dydaktycznego
i popularyzatorskiego doktor PATRYCJI GAZIŃSKIEJ
pt.: „Znaczenie oceny histopatologicznej raka piersi i charakterystyki jego
mikrośrodowiska”

w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego

OCENA FORMALNA:

Przedstawione do recenzji materiały w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego dr nauk rolniczych Patrycji Gazińskiej, zawarte i udostępnione w chmurze Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu, są kompletne i zawierają: wniosek, dane wnioskodawcy, kopię dyplomu doktorskiego, autoreferat, wykaz osiągnięć naukowych stanowiących znaczący wkład w rozwój w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne, analizę bibliometryczną dorobku naukowego, kopie wymaganych dokumentów (publikacji) wchodzących w skład osiągnięcia naukowego. Wśród załączonych dokumentów nie przedstawiono oświadczeń współautorów.

Jako osiągnięcie naukowe rozprawy habilitacyjnej pt.: „Znaczenie oceny histopatologicznej raka piersi i charakterystyki jego mikrośrodowiska” zaprezentowano cykl czterech powiązanych tematycznie, oryginalnych artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym w latach 2013-2023 o łącznej wartości współczynnika IF = 30,894 (525 pkt. wg MNiSW).

W jednej z tych prac Kandydatka jest pierwszym autorem, w pozostałych trzech jest równorzędnym pierwszym autorem, w żadnej z nich nie jest autorem korespondencyjnym.

Zgodnie z oświadczeniami dr Patrycji Gazińskiej Jej wkład w powstanie, opartego na cyklu prac osiągnięcia naukowego jest dominujący i obejmuje m. in.: stworzenie koncepcji pracy lub współdział w jej opracowaniu, opracowanie metodyki dotyczącej badań histopatologicznych, w tym wykorzystanie narzędzi patologii cyfrowej oraz analizę uzyskanych rezultatów i przygotowanie manuskryptów do publikacji, jak również odpowiedzi na recenzje.

Dr Patrycja Gazińska jest kierownikiem trzech, aktualnie realizowanych projektów badawczych pozyskanych ze źródeł zewnętrznych:

1. grantu NCN Opus 24 *„Zdefiniowanie sygnatur radio-oporności raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (HNSCC) przy użyciu sztucznej inteligencji i genomowej analizy przestrzennej”*,
2. zadania badawczego w Sieci Badawczej Łukasiewicz – PORT Polski Ośrodek Rozwoju Technologii w ramach projektu ABM w konsorcjum z trzema innymi jednostkami *„Utworzenie i rozwój zintegrowanego systemu do analizy i zarządzania ustrukturyzowanymi danymi klinicznymi i multiomicznymi w oparciu o sztuczną inteligencję w chorobach cywilizacyjnych”*,
3. zadania badawczego w Sieci Badawczej Łukasiewicz – PORT Polski Ośrodek Rozwoju Technologii – w ramach projektu ABM w konsorcjum z trzema innymi jednostkami: *„Uniwersyteckie Centrum Medycyny Cyfrowej i Medycyny Precyzyjnej o specjalizacji w Kompleksowym Fenotypowaniu Chorób Cywilizacyjnych”*.

Kandydatka w ramach swojej działalności badawczej, po uzyskaniu stopnia doktora nauk rolniczych w 2006 r. na Wydziale Nauk o Zwierzętach Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie podjęła pracę w Wielkiej Brytanii. Początkowo była zatrudniona na stanowisku asystenta opieki zdrowotnej w 2 szpitalach (w Bristol oraz Lewes), a od 2008 r. do 2018 r. jako pracownik naukowy w Zakładzie Badań Onkologicznych King's College w Londynie. W tym okresie rozpoczęła działalność naukową dotyczącą zastosowania nowoczesnych technik oraz narzędzi badawczych w nowotworach. W 2018 r. podjęła pracę jako kierownik grupy „Patologia Cyfrowa i eksperymentalna” w Instytucie Badań nad Rakiem w Londynie, skąd w 2021 r. przeniosła się do firmy farmaceutycznej Astra Zeneca w Cambridge. W 2022 r. wróciła do Polski, gdzie została zatrudniona we Wrocławiu w Sieci Badawczej Łukasiewicz – PORT Polski Ośrodek Rozwoju Technologii na stanowisku Starszego Lidera Zespołu Badawczego Biobank i Zakładu Leczniczego Biobanku.

Kandydatka w trakcie swojej działalności naukowej prowadziła badania w oparciu o współpracę z licznymi ośrodkami krajowymi oraz zagranicznymi. W czasie pobytu w Wielkiej Brytanii prowadziła wspólne badania z 54 jednostkami naukowymi z całego świata. Aktualnie kontynuuje współpracę naukową z 6 instytucjami w Wielkiej Brytanii oraz 5 jednostkami naukowymi w kraju. Należy podkreślić, że efektem realizacji wspólnych

projektów naukowych są liczne publikacje oraz prezentacje na konferencjach krajowych i międzynarodowych, których dr Patrycja Gazińska jest współautorką.

OCENA MERYTORYCZNA:

Ocena osiągnięć naukowo-badawczych i aktywności naukowej

Osiągnięcie – cykl prac

W Autoreferacie Habilitantka przedstawiła swoje osiągnięcie naukowe, którego podstawę stanowi cykl czterech powiązanych tematycznie publikacji, dotyczących szeroko pojętych możliwości optymalizacji metod diagnostyczno-predykcyjnych w rakach piersi, ze szczególnym uwzględnieniem raków potrójnie ujemnych (TNBC – triple negative breast cancer). Mam zastrzeżenie dotyczące przejrzystości przedstawienia każdej z prac cyklu w Autoreferacie. Odniosłam wrażenie, że zawarte jest w nim bierne tłumaczenie z języka angielskiego, co czyni go miejscami mało zrozumiałym i znalezienie kontekstu jest dużym utrudnieniem dla czytającego. Być może jest to wynikiem przebywania przez wiele lat za granicą i brakiem znajomości prawidłowego polskiego języka naukowego.

Pierwsza praca dotyczy charakterystyki podtypu raków potrójnie ujemnych, określanych jako basal-like breast cancer. Celem pracy była analiza rokowniczego znaczenia oraz korelacji trzech grup ww. podtypu w zależności od metody rozpoznania. Wykorzystano do tego trzy niezależne procedury postępowania diagnostycznego: (1) metoda Path-Basal, opierająca się na cechach morfologicznych/histopatologicznych, (2) wykorzystująca ocenę immunohistochemiczną oraz (3) molekularna, opierająca się na analizie ekspresji wybranych genów, zwana PAM50 Basal-like. Efektem przeprowadzonych badań było wykazanie niejednorodności grupy TNBC basal-like, gdzie tylko 13 spośród 142 badanych raków wykazywało wynik pozytywny we wszystkich trzech zastosowanych metodach. Ponadto, zaobserwowano różnice czasu przeżyć w zależności od pozytywnego wyniku danej metody, klasyfikującej podtyp basal-like TNBC. Podsumowując, potwierdzono, że grupa basal-like TNBC nie stanowi jednorodnej grupy pod względem zarówno fenotypowym, jak i genotypowym, a także, że każdy z podtypów może wykazywać odmienną biologię, która determinuje zarówno rokowanie, jak i predykcję.

Kolejna, druga publikacja dotyczy znaczenia rokowniczego w kontekście nasilenia procesu przerzutowania w rakach TNBC w zależności od obecności oraz charakteru nacieków limfocytarnych, a także ekspresji markerów punktów kontrolnych PD-1/PD-L1. Badania dotyczyły przypadków leczonych chemioterapią neoadjuwantową. Wykazano, że po zastosowaniu ww. terapii może dochodzić do zmian w mikrośrodowisku guza. Może to mieć

znaczenie w ocenie predykcyjnej zastosowanej terapii. Należy zaznaczyć, że w przedstawionej publikacji oświadczenie Kandydatki zawarte w autoreferacie nie pokrywa się z informacjami przedstawionymi w tejże publikacji.

Trzecia w kolejności praca dotyczy zagadnienia udziału pozakomórkowych pęcherzyków (EVs) w przekazywaniu sygnału pomiędzy komórkami w rakach gruczołu piersiowego oraz mechanizmów odpowiedzi limfocytów T. Badania zostały przeprowadzone zarówno na materiale tkankowym (TNBC), jak również na czterech wybranych liniach komórkowych raka gruczołu piersiowego. Stwierdzono, że w surowicy pacjentek z TNBC znajduje się najmniej EVs w przeciwieństwie do raków gr. Piersiowego ER+/HER2+. Ponadto, w tych ostatnich przypadkach wykazano najwięcej EVs CD63+ zlokalizowanych w mikrośrodowisku guza, co może świadczyć o aktywacji odpowiedzi immunologicznej. Dodatkowo, badania w modelu in vitro z wykorzystaniem EVs od pacjentek z TNBC wykazały najbardziej immunosupresyjny ich charakter w modulowaniu odpowiedzi immunologicznej. Podsumowując, można stwierdzić, że rola EVs pochodzących z komórek raka gruczołu piersiowego może mieć znaczenie w regulacji odpowiedzi immunologicznej, co niewątpliwie ma znaczenie w ocenie prognostycznej.

Ostatnia, czwarta praca z cyklu porusza temat znaczenia morfologii węzłów chłonnych (ośrodki rozmnażania oraz histiocytoza zatokowa) w ocenie prognostycznej przeżyć wolnych od przerzutów odległych. Dodatkowo, analizowano nasilenie nacieku komórek immunologicznych w obrębie guza nowotworowego oraz w obszarze okołoguzowym. Wszystkie ww. cechy/parametry poddano analizie w korelacji z danymi kliniczno-patologicznymi prognozując 5-letnie okresy przeżycia wolne od odległych przerzutów u pacjentek z rakiem gruczołu piersiowego. Dzięki zaawansowanym metodom komputerowej analizy obrazu oraz metodom analizy statystycznej wykazano prognostyczne znaczenie przerzutów odległych zarówno w grupie pacjentek z TNBC oraz pozostałymi typami rak gruczołu piersiowego z przerzutami do węzłów chłonnych. Reasumując, badania te potwierdziły przydatność wykonywania kompleksowej oceny histopatologicznej zarówno morfologii regionalnych węzłów chłonnych, ich przerzutów a także charakteru nacieku zapalnego w obrębie guza nowotworowego oraz w obszarze okołoguzowym do oceny prognostycznej 5-letnich okresów wolnych od przerzutów odległych.

Oceniając osiągnięcie naukowe Kandydatki należy stwierdzić, że dotyczy ono głównie grupy raków piersi TNBC, które stanowią w dalszym ciągu znaczący problem prognostyczno-terapeutyczny, a osiągnięte i przedstawione rezultaty badań mogą w znacznym stopniu wpływać na lepsze zrozumienie biologii TNBC, zwłaszcza w aspekcie diagnostyczno-terapeutycznym.

Pozostałe osiągnięcia naukowe

Habilitantka podczas swojej działalności prowadziła liczne badania naukowe, związane głównie z tematyką zastosowania nowoczesnych metodologii, w tym m. in. sztucznej inteligencji w prognozowaniu oraz predykcji pacjentek z TNBC. Ponadto, w Jej obszarze zainteresowań jest również mikrośrodowisko guza oraz jego wpływ na przebieg i rokowanie choroby. Dr Patrycja Gazińska przedstawiła w Autoreferacie 6 pozostałych osiągnięć naukowych, których efektem jest imponująca liczba łącznie 34 wieloautorskich prac, z których w jednej Kandydatka jest pierwszą Autorką. Do dodatkowych osiągnięć naukowych należą: badania genetyczne i nowe cele terapeutyczne w TNBC, badania histopatologiczne z zastosowaniem technologii cyfrowej, immunologia raka piersi, komórki macierzyste gruczołu piersiowego, nowotwory dróg moczowych oraz mechanizmy biologiczne w innych nowotworach.

Analizując całokształt dorobku naukowego należy również przedstawić wskaźniki bibliometryczne Kandydatki. Dr Patrycja Gazińska jest współautorką 39 pełnotekstowych publikacji o łącznej wartości IF=510,13 i punktacji MNiSW=4256 pkt. Prace opublikowane ze współautorstwem Kandydatki były cytowane 2500 razy, a indeks Hirscha wynosi $h=22$ (wg Web of Science Core Collection). Jestem pod wrażeniem dorobku naukowego Habilitantki, jednak pewien niedosyt budzi brak wiodącej roli Habilitantki w całości dorobku.

Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej oraz popularyzującej naukę

Dr Patrycja Gazińska w trakcie studiów doktoranckich (2002-2006) prowadziła zajęcia ze studentami na kierunku zootechnika w SGGW z przedmiotów Zoologia oraz Anatomia bezkręgowców. Za swoją działalność dydaktyczną została wyróżniona Dyplomem Gratulacyjnym w 2002 r. Późniejsza kariera naukowa pani Doktor była związana z jednostkami naukowymi w Wielkiej Brytanii, w których nie prowadziła działalności dydaktycznej. Uczestniczyła jednak w rozwoju młodej kadry naukowej i brała udział pomocniczy w 5 przewodach doktorskich.

Kandydatka brała udział w pracach komitetu organizacyjnego dwóch Międzynarodowych Konferencji w 2022 r., zorganizowanych przez Sieć Badawczą Łukasiewicz – PORT Polski Ośrodek Rozwoju Technologii we Wrocławiu.

Podsumowanie i wniosek końcowy

Biorąc pod uwagę przesłaną mi do oceny dokumentację, zawierającą informacje dotyczące osiągnięcia naukowego, pozostałego dorobku naukowego, współpracy naukowej,

działalności dydaktycznej oraz organizacyjnej, dotychczasową działalność Kandydatki oceniam pozytywnie. Cykl prac składający się na osiągnięcie habilitacyjne, stanowi znaczący wkład w rozwój nauki w obszarze onkologii, szczególnie biologii TNBC, zwłaszcza w aspekcie diagnostyczno-terapeutycznym.

Prace opublikowane ze współautorstwem Habilitantki są wielokrotnie cytowane, co przemawia o ich rozpoznawalności w międzynarodowym środowisku naukowym. Należy również podkreślić liczne, aktywne współprace naukowe, jakie Kandydatka podjęła ze znaczącymi ośrodkami badawczymi za granicą oraz w kraju.

W związku z powyższym jednoznacznie stwierdzam, że w mojej ocenie Habilitantka spełnia kryteria do nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne, zawarte w Ustawie - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, z dnia 20 lipca 2018 roku z późniejszymi zmianami i rekomenduję Radzie Naukowej Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda PAN we Wrocławiu poparcie wniosku o nadanie dr Patrycji Gazińskiej stopnia doktora habilitowanego.

M. Podhorska Okołów

Prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okolów