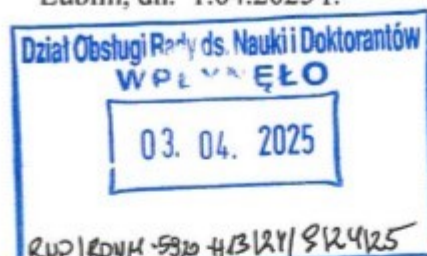


dr hab. n. med. Monika Lejman prof. uczelni
Samodzielna Pracownia Diagnostyki Genetycznej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Lublin, dn. 1.04.2025 r.



Recenzja osiągnięć
dr n. med. Małgorzaty Bobrowicz
w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia
doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w
dyscyplinie nauki
medyczne
wydana na zlecenie
Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne WUM w Warszawie

Przedstawioną niżej ocenę przeprowadziłam na podstawie dostarczonych mi następujących materiałów:

- (1) wniosek przewodni,
- (2) kopii dokumentu potwierdzającego posiadanie stopnia doktora,
- (3) autoreferatu,
- (4) kopii sześciu publikacji stanowiących wskazane przez Habilitantkę osiągnięcie naukowe,
- (5) wykaz osiągnięć naukowych,
- (6) analiza bibliometrycznej,

Ocena formalna

Otrzymane przeze mnie materiały zostały poprawnie przygotowane i w mojej ocenie spełniają wymogi formalne określone w Ustawie z dn. 20.07.2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2024 r. poz. 1571 z późn. zm.). Zgodnie z treścią ustawy osiągnięciem naukowym, będącym podstawą wszczęcia postępowania habilitacyjnego jest cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych, zgodnie z art. 219 ust.1 pkt 2b ustawy.

Dyplomy i stopnie naukowe

Pani Małgorzata Bobrowicz ukończyła studia na Wydziale Neofilologii Uniwersytetu Warszawskiego uzyskując w 2008 roku tytuł magistra filologii włoskiej. Dyplom magistra farmacji uzyskała w 2012 roku na Wydziale Farmaceutycznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Stopień naukowy doktora nauk medycznych uzyskała w dniu w 2017 r. na podstawie rozprawy doktorskiej: „Wpływ inhibitorów deacetylaz histonów na regulację cząsteczki CD20 w komórkach nowotworowych”. Promotorem w przewodzie doktorskim był prof. dr. hab. n. med. Jakub Gołąb. Promotorem pomocniczym była dr hab. n. med. Magdalena Winiarska. Rozprawa uzyskała wyróżnienie Rady Naukowej I Wydziału Lekarskiego oraz została wyróżniona Najwyższą Nagrodą Naukową Prezesa Rady Ministrów za wybitną rozprawę doktorską. Pani Małgorzata Bobrowicz uzyskała w 2020 roku dyplom lekarza na I Wydziale Lekarskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

[Handwritten signature]

10/2009-06/2012: Magistrantka w Zakładzie Immunologii WUM, grupa dr Magdaleny Winiarskiej

01/2010-12/2010: Stypendystka w programie MISTRZ Fundacji Nauki Polskiej, beneficjent subsydium profesorskiego: prof. Jakub Gołąb

10/2012–10/2016: Doktorantka w Zakładzie Immunologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego Studia doktoranckie w ramach Studium Medycyny Molekularnej

02/2017-04/2024: Adiunkt w Zakładzie Immunologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

01/2022 – obecnie: Lekarz rezydent w trakcie specjalizacji z endokrynologii
Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne WUM

07/2024 – obecnie: Asystent badawczo-dydaktyczny Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Ocena merytoryczna

1. Ocena osiągnięcia naukowego

Jako osiągnięcie naukowe zatytułowane „Poszukiwanie nowych strategii leczenia chłoniaków” dr n. med. Małgorzata Bobrowicz przedstawiła wyniki badań, opublikowane w cyklu 4 oryginalnych pełnotekstowych pracach naukowych oraz dwóch pracach przeglądowych. Prace te ukazały się w recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym zgodnie z rekomendacjami Międzynarodowego Komitetu Wydawców Czasopism Medycznych (ICMJE) o łącznym współczynniku oddziaływania według roku ich wydania – IF: 45,912 i liczbie punktów: 680, Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN). Warto podkreślić, że Habilitantka jest pierwszym autorem w 3 pracach oryginalnych, i jednej pracy przeglądowej, a więc tym, który wykonuje największą pracę w realizowanym projekcie naukowym.

Publikacje Habilitantki swoją tematyką obejmują zagadnienie poszukiwania nowych strategii terapeutycznych w dwóch typach chłoniaków o niekorzystnej prognozie: DLBCL oraz białaczkowej postaci chłoniaka z limfocytów T – zespole Sézary’ego. Chłoniaki te charakteryzują się agresywnym przebiegiem, znacznym odsetkiem niepowodzeń terapeutycznych po zastosowaniu pierwszej linii leczenia, opornością na immunochemioterapię. W związku z tym prowadzone przez Habilitantkę badania mające na celu zidentyfikowanie nowych podejść terapeutycznych, które mogłyby przezwyciężyć oporność na standardowe terapie oraz skuteczniej eliminować komórki nowotworowe są bardzo istotne i adekwatne. W artykułach swój udział określiła jako uczestnictwo w planowaniu koncepcji i projektu badania, gromadzenia danych, formalnej analizy danych, badania zasobów źródeł, zredagowania i przygotowania ostatecznej wersji manuskryptu do publikacji oraz uczestnictwo w przygotowaniu odpowiedzi na pytania recenzentów i edycji, wizualizacji, nadzoru, a także administrowanie projektem. Dowodzi to dojrzałości naukowej Habilitantki, pokazuje jej zdolność do samodzielnego prowadzenia badań naukowych i bycia liderem dla swojego zespołu. Celem przedstawionego cyklu publikacji, będącego podstawą do opracowania wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego, było zidentyfikowanie innowacyjnych strategii terapeutycznych, które mogłyby pokonać oporność na tradycyjne



metody leczenia. Cele szczegółowe prezentowanego cyklu publikacji obejmowały: ocenę potencjału terapii skojarzonych opartych o inhibitory HDAC w leczeniu chłoniaków (publikacja 1 i 2), poszukiwanie strategii zwiększających skuteczność immunoterapii chłoniaków za pomocą przeciwciał monoklonalnych (publikacja 1, 2 i 3) oraz zbadanie konsekwencji zmniejszonej ekspresji antygenów powierzchniowych w kontekście skuteczności różnych rodzajów immunoterapii (publikacja 1 i 4).

Kandydatka podjęła się wymienionych celów. Opracowała projekt badawczy, który konsekwentnie realizowała.

Temat pierwszej publikacji dotyczył oceny potencjału terapii skojarzonych opartych o inhibitory HDAC w leczeniu chłoniaków. Praca dotyczy badań *in vitro* (w oparciu o ustalone modele linii komórkowych nowotworów wywodzących się z limfocytów B) i *ex vivo* (w komórkach nowotworowych wyizolowanych od pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową), które wskazują, że jedną z możliwości zwiększenia ekspresji CD20 w komórkach nowotworowych jest zastosowanie selektywnych inhibitorów HDAC6. Wyniki badań przedstawiają, że nasilona transkrypcja mRNA dla CD20 jest przyczyną obserwowanego wzrostu ekspresji CD20 w komórkach z zahamowaną aktywnością HDAC6. Przeprowadzono eksperymenty w mysim modelu ludzkiego chłoniaka B-komórkowego. Do eksperymentów użyto myszy SCID, którym podano podskórnie komórki nowotworowe linii Raji (reprezentującej chłoniaka Burkitta) cechujące się szybkim wzrostem (czas podziału ok. 24h) i stabilną ekspresją białka CD20. Obserwowano wydłużone przeżycie myszy leczonych kombinacją rykolinostat-rytuksymab w porównaniu do grupy leczonej rytuksymabem w monoterapii. Eksperymenty z użyciem komórek Raji z selektywnym wyciszeniem enzymu HDAC6 za pomocą shRNA wskazują, że efekt wynikał z zahamowania aktywności HDAC6. Wyniki tego badania, oprócz wartościowego uzupełnienia wcześniejszych badań zespołu Habilitantki na temat możliwości regulacji CD20 przez różne klasy leków przeciwnowotworowych, wpisują się w dyskusję na temat możliwości zwiększania efektywności terapii celowanych przez selektywne inhibitory HDAC6.

Temat drugiej pracy dotyczy badania możliwości zastosowania inhibitorów HDAC6 w opornym chłoniaku skóry wywodzącego się z limfocytów T (CTCL). Wyniki badań potwierdziły podwyższoną ekspresję enzymu HDAC6 w liniach komórkowych CTCL wywodzących się zarówno ze skórnej jak i białaczkowej postaci choroby oraz zaobserwowano addytywny efekt działania kombinacji inhibitorów PI3K (duwelizybu, kopanlizybu i piktilizybu) wraz z inhibitorem HDAC6 rykolinostatem. Wykorzystując linie komórkowe z wyciszoną ekspresją enzymu HDAC6 wykazano, że obserwowany efekt zależy od zahamowania HDAC6. Wyniki badań Kandydatki stanowią wartościowe uzupełnienie w toczącej się od wielu lat dyskusji nt. możliwości zastosowania inhibitorów HDAC w leczeniu CTCL, co więcej mogą stanowić wstęp do zaprojektowania pierwszych prób klinicznych z selektywnymi inhibitorami poszczególnych izoform w CTCL.

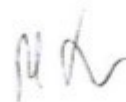
Temat trzeciej pracy dotyczy poszukiwania nowych strategii terapeutycznych dla pacjentów z chłoniakiem skóry w modelu białaczkowej postaci choroby - zespole Sézary'ego (SS). W projekcie oceniono liczbę komórek NK u pacjentów z SS przed zastosowanym leczeniem i u zdrowych dawców. W eksperymentach *in vitro* oceniających zdolność komórek jednojądrzastych krwi obwodowej od pacjentów przed i po ECP do indukowania ADCC wobec komórek nowotworowych opłaszczonych rytuksymabem, zaobserwowano zwiększenie skuteczności ADCC po zastosowaniu ECP. Zwiększenie efektywności ADCC obserwowano częściej w eksperymentach z użyciem komórek pochodzących od pacjentów z lepszą odpowiedzią kliniczną na ECP, mierzoną jako zmniejszenie odsetka komórek białaczkowych we krwi. W świetle tych obserwacji wydaje się zatem, że zwiększenie cytotoksyczności NK jest jednym z mechanizmów przeciwnowotworowego działania ECP, a zwiększona efektywność ADCC może być biomarkerem odpowiedzi klinicznej u pacjentów leczonych tą

formą immunoterapii. Habilitantka podkreśla, że wyniki prezentowanej publikacji mają istotne implikacje kliniczne w kontekście stosowania w leczeniu CTCL przeciwciała monoklonalnego mogamulizumabu skierowanego przeciwko receptorowi chemokinowemu CCR4. Jako że jednym z głównych mechanizmów działania mogamulizumabu jest ADCC, terapia skojarzona łącząca ECP z tym przeciwciałem wydaje się atrakcyjną opcją terapeutyczną.

Celem badania, które omówiono w czwartej publikacji była analiza zmniejszonej ekspresji niektórych antygenów na powierzchni komórek chłoniaka opornych na leczenie rytuksymabem. W eksperymentach skupiono się na antygenach, które są celami molekularnymi dla stosowanych obecnie terapii przeciwnowotworowych. Ze względu na trudności z dostępem do materiału od pacjentów z chłoniakami opornymi na leczenie (przy wznowie bardzo rzadko wykonuje się biopsję węzła chłonnego) do eksperymentów wykorzystano cztery linie ludzkich chłoniaków B-komórkowych z wyindukowaną opornością na rytuksymab, przeprowadzono szczegółową analizę ekspresji antygenów powierzchniowych typowych dla limfocytów B. Wykazano, że wszystkie zbadane modele oprócz obniżonej ekspresji cząsteczki CD20, cechuje również obniżona ekspresja antygenu CD37, będącego celem dla immunoterapii zarówno za pomocą przeciwciał monoklonalnych mających zdolność do indukcji CDC, ADCC, jak i immunotoksyn ADC oraz CAR T. Habilitantka stworzyła modele linii komórkowych z wyciszoną ekspresją cząsteczki CD20 i zaobserwowała, że linie te charakteryzowała również zmniejszona ekspresja CD37. W kolejnych etapach projektu Habilitantka przeprowadziła eksperymenty mające na celu zbadanie mechanizmów regulacji ekspresji CD37 w komórkach ze zmniejszoną ekspresją CD20. Zmniejszenie ekspresji CD37 w komórkach CD20-negatywnych, a co bardziej istotne w komórkach opornych na rytuksymab, ma poważne konsekwencje w kontekście doboru kolejnej linii leczenia. W przedstawionej pracy kompleksowo zbadano mechanizmy regulacji ilości antygenu CD37 przez białko CD20 oraz znaczenie tego zjawiska w kontekście stosowania immunoterapii anty-CD37. Na podstawie wykonanych w trakcie realizacji projektu eksperymentów uzyskano dwie istotne obserwacje z punktu widzenia toczących się obecnie badań klinicznych. Po pierwsze, stwierdzono, że nawet dwukrotne zmniejszenie ilości białka CD37 na powierzchni komórki nowotworowej nie upośledza efektywności immunoterapii za pomocą limfocytów CAR T skierowanych przeciwko temu antygenowi. Wyniki badań Habilitantki z wykorzystaniem przeciwciała anty-CD37 skoniugowanego z toksyną, wykazały zwiększoną cytotoksyczność przeciwciał ADC w komórkach opornych na rytuksymab. Ponadto wyniki wskazują, że immunoterapia za pomocą CD37 CAR T i ADC anty-CD37 może być skuteczna u niektórych pacjentów mimo niskiej ekspresji CD37 w błonie komórkowej. Co więcej, uzyskane wyniki są uzupełnieniem toczącej się dyskusji na temat kształtowania wrażliwości komórek nowotworowych na kolejne terapie przeciwnowotworowe przez pierwszą linię leczenia.

Całość osiągnięcia naukowego dopełniają dwie prace przeglądowe. Pierwsza z nich wyczerpująco analizuje znaczenie antygenu CD37 w kontekście patofizjologii chłoniaków oraz możliwości wykorzystania tej cząsteczki jako celu molekularnego dla przeciwciał monoklonalnych. Z kolei druga publikacja jest przeglądem dostępnych obecnie metod immunoterapii komórkowych, ze szczególnym uwzględnieniem terapii za pomocą CAR T. W pracach kompleksowo Kandydatka podsumowała aktualny stan wiedzy na temat nowoczesnych form immunoterapii rozrostów hematologicznych przy użyciu CAR-T oraz terapii anty-CD37. Dogłębna analiza dostępnych danych literaturowych potwierdziła znaczenie podejmowanych przez siebie tematów badawczych i uzyskanych wyników eksperymentalnych dla rozwoju obecnego stanu wiedzy.

Podsumowanie – najważniejsze osiągnięcia i elementy nowości naukowej



Podsumowując przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe składające się z czterech artykułów opublikowanych w recenzowanych czasopismach jest eksperymentalnym poszukiwaniem nowych strategii leczenia chłoniaków przy użyciu modeli dwóch agresywnych chłoniaków (DLBCL oraz białaczkowej postaci CTCL). Za najważniejsze osiągnięcia wynikające z badań przedstawionych w cyklu prac Habilitantki było zbadanie mechanizmu regulacji ekspresji CD20 przez izoformę HDAC6 i udowodnienie selektywnego zahamowania aktywności tego enzymu prowadzące do zwiększenia skuteczności terapii przeciwciałami anti-CD20 w modelach *in vitro* i *in vivo*; wykazanie, że inhibitory HDAC6 uwrażliwiają komórki chłoniaków wywodzących się z limfocytów T na działanie związków przeciwnowotworowych – inhibitorów kinazy PI3K; wskazanie, że zastosowanie fotoforezy pozaustrojowej prowadzi do zwiększenia cytotoksyczności komórek NK i jest wartościowym uzupełnieniem terapii za pomocą przeciwciał monoklonalnych w leczeniu CTCL; zbadanie wpływu zmniejszonej ilości antygenów powierzchniowych CD20 i CD37 na skuteczność immunoterapii za pomocą przeciwciał monoklonalnych, immunotoksyn oraz CAR T. Prace przeglądowe (2 publikacje) pozwoliły odpowiednio na podsumowanie współczesnej wiedzy na temat znaczenia antygeny CD37 jako celu molekularnego w kontekście leczenia chłoniaków oraz dostępnych obecnie metod immunoterapii komórkowych, ze szczególnym uwzględnieniem terapii za pomocą CAR T. Każdy z przedstawionych przez Habilitantkę aspektów badań wymaga dalszej pogłębionej analizy naukowej, ale jednocześnie podkreśla istotność poszukiwania nowych strategii terapeutycznych dla leczenia agresywnych form chłoniaków. Identyfikacja potencjalnych nowych form terapii takich jak np. HDAC6 jest obiecująca w kontekście prowadzenia spersonalizowanych metod terapii co ostatecznie powinno wpłynąć na poprawę wyników leczenia i wydłużenia życia pacjentów onkologicznych.

Wymagania formalne odnośnie do nadawania stopnia doktora habilitowanego (Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce / (Dz. U. z 2024 r. poz. 1571 z późn. zm.) stanowią, że nadaje się go osobie, która ma w swoim dorobku oryginalne osiągnięcie naukowe w dyscyplinie, w której złożony został wniosek. Udokumentowaniem osiągnięcia może być zestaw powiązanych tematycznie publikacji naukowych. Przedstawione przez Habilitantkę osiągnięcie naukowe zatytułowane „Poszukiwanie nowych strategii leczenia chłoniaków” jest spójne tematycznie i co do zasady spełnia warunek konieczny ustawy. Oceniając pozytywnie osiągnięcie naukowe dr n. med. Małgorzaty Bobrowicz stwierdzam, że ma ono oryginalny charakter i istotną wartość naukową, poznawczą i kliniczną. **Wszystkie prace nakierowane są na ten sam główny cel i w dostatecznym stopniu spełniają podstawowe wymagania ustawowe w zakresie osiągnięcia naukowego niezbędnego do uzyskania stopnia doktora habilitowanego.**

Ocena aktywności naukowej

Na podstawie analizy bibliometrycznej publikacji autorstwa Habilitantki w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego dorobek naukowy obejmuje 32 pełnotekstowych publikacji naukowych: w tym 14 pełnotekstowych prac oryginalnych z IF (11 po uzyskaniu stopnia doktora); 12 prac poglądowych; w tym 11 w czasopiśmie z IF; (w tym 9 prac opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora); 2 listy do redakcji opublikowane w piśmie z IF; (opublikowane przed uzyskaniem stopnia doktora); 2 opisy przypadku opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora; 2 rozdziały w podręczniku Endokrynologia w przypadkach wydany przez PZW. Sumaryczny IF wynosi 157,557 (IF uzyskany po doktoracie wynosi 135,633) i MNiSW = 2820.

Cykl habilitacyjny obejmuje 6 publikacji (w tym w 4 pracach jest pierwszym autorem). Sumaryczny IF prac cyklu habilitacyjnego, w którym jest pierwszym autorem lub ostatnim wynosi IF=45,912 i 680 punktów MEiN.

Sumaryczny Impact Factor (IF) według listy Journal Citation Reports publikacji pełnotekstowych autorstwa/współautorstwa dr n. med. Małgorzaty Bobrowicz prac opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych wynosi **21,924** (180 pkt MNiSW) natomiast po uzyskaniu stopnia doktora jest równy **135,633** (2640 pkt MNiSW). Łączna liczba cytowań publikacji autorstwa/współautorstwa Habilitantki według bazy Web of Science Core Collection bez autocytowań - **659** indeks Hirscha według bazy Web of Science Core Collection wynosi **15**.

Osiągnięcia w pracy badawczej przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych W autoreferacie Habilitantka podaje, że przed uzyskaniem stopnia doktora n. med. była współautorem sześciu publikacji (w tym jedna jako pierwszy autor, jedna jako równorzędnny autor) o łącznym współczynniku oddziaływania IF = 21,924 (180 pkt MNiSW) oraz dwa listy do redakcji. Były to trzy prace oryginalne i trzy prace przeglądowe.

Osiągnięcia w pracy badawczej po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych W autoreferacie Habilitantka podaje, że po uzyskaniu stopnia doktora n. med. była autorem/współautorem oprócz cyklu prac wliczanych do osiągnięcia naukowego to 7 publikacji oryginalnych, 7 prac przeglądowych oraz dwa opisy przypadków o łącznym współczynniku oddziaływania IF = 135,633 (2640 pkt MNiSW).

Kandydatka spełnia wymóg dotyczący liczby publikacji: 7 prac oryginalnych poza osiągnięciem naukowym opublikowanych po doktoracie w czasopismach z listy MEiN.

W dostarczonych dokumentach znajdują się także informacje o aktywnym udziale w 15 konferencjach naukowych międzynarodowych (przed uzyskaniem stopnia doktora) oraz w 9 po uzyskaniu stopnia doktora. Kandydatka wygłosiła dwa wykłady na zaproszenie.

Dr n. med. Małgorzata Bobrowicz swoje badania w obszarze biologii molekularnej i nauk przedklinicznych rozpoczęła jeszcze w czasie studiów magisterskich na kierunku farmacja. Próby wykorzystania terapii fotodynamicznej do uwrażliwienia komórek nowotworowych na działanie immunoterapii za pomocą przeciwciał monoklonalnych stały się tematem Jej pracy magisterskiej pt. „Badanie wpływu terapii fotodynamicznej oraz przeciwciał monoklonalnych na fagocytozę komórek nowotworowych”. Równolegle z realizacją pracy magisterskiej pracując w zespole dr hab. n. med. Magdaleny Winiarskiej zaangażowała się w prace dotyczące badania mechanizmów regulacji antygenu CD20. Efektem tej współpracy były liczne publikacje oraz praca doktorska obroniona z wyróżnieniem w 2017 r. pt. „Wpływ inhibitorów deacetylaz histonów na regulację cząsteczki CD20 w komórkach nowotworowych”. W trakcie studiów doktoranckich dr n. med. Małgorzata Bobrowicz odbyła liczne staże naukowe. Szczególnie wart nadmienienia był staż w Laboratorium Hematologii Molekularnej, Międzynarodowego Centrum Inżynierii Genetycznej i Biotechnologii w Trieście, Włochy, gdzie pod opieką prof. Dimitara Efremova nabywała doświadczenie w mysich modelach przewlekłej białaczki limfocytowej i DLBCL. Efektem tej współpracy jest publikacja: Sasi B, et al. Inhibition of SYK or BTK augments venetoclax sensitivity in SHP1-negative/BCL-2-positive diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia*. 2019;33(10):2416-2428.

Dr n. med. Małgorzata Bobrowicz po obronie doktoratu kontynuowała badania dotyczące wpływu zahamowania HDAC6 na skuteczność immunoterapii, a wyniki badań zawarła w publikacji (Bobrowicz et al., 2017) omówionej powyżej w ramach cyklu. Zainteresowanie rolą HDAC6 w nowotworach wywodzących się z limfocytów zaowocowało również nawiązaniem przez Habilitantkę współpracy z prof. Emmanuellą Guenová z

Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Zurychu, gdzie realizowała stypendium EMBO. Współpracę z zespołem prof. Guenovy kontynuowała po przeniesieniu się zespołu do Uniwersytetu w Lozannie. W trakcie realizacji projektu doktorskiego Habilitantka zainteresowała się również biologią komórek NK, które są jednymi z głównych komórek efektorowych zaangażowanych w proces ADCC. Celem pogłębienia swojej wiedzy odbyła staż w zespole prof. Daniela Olive Laboratorium Immunologii i Nowotworów, Uniwersytet Aix-Marseille Université, Marsylia, Francja. Wątek udziału komórek NK w cytotoksycznym działaniu rytuksymabu jest obecnie kontynuowany przez doktorantkę mgr inż. Aleksandrę Kusowską w ramach projektu Preludium pt. Zbadanie roli dopełniacza w kształtowaniu oporności na cytotoksyczność komórek NK, którego Habilitantka jest opiekunem naukowym. Poza ujętymi w przedstawionym powyżej cyklu pracami (Bobrowicz et al., 2020; Iselin et al., 2021) współpraca z zespołem Prof. Guenovy zaowocowała pracami dotyczącymi mechanizmów immunosupresji w CTCL oraz wykorzystania immunoterapii w dermatonkologii. Do głównych zainteresowań naukowych Habilitantki w dziedzinie endokrynologii należą choroby przysadki i nadnerczy: w szczególności biologia oraz farmakoterapia raka kory nadnerczy (RKN), niezwykle rzadkiego nowotworu o niekorzystnej prognozie i bardzo ograniczonych metodach leczenia. W przyszłości Habilitantka ma plany dotyczące badań nad nowymi strategiami terapeutycznymi dla chorych z RKN, które zamierza prowadzić wspólnie z prof. Matthiasem Kroissem z Kliniki Endokrynologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Monachium w ramach otrzymanego stypendium im. Walczaka z Narodowej Agencji Wymiany Akademickiej. Habilitantka od 2022 roku aktywnie działa w ramach Europejskiej Grupy Badawczej Guzów Nadnerczy (ENSAT), gdzie jest członkinią grup roboczych zajmujących się rakiem kory nadnercza oraz gruczolakami nadnercza. Jest również członkinią inicjatywy COST Harmonisation, europejskiego programu współpracy wielośrodkowej, którego celem jest harmonizacja praktyki klinicznej i działań naukowych dotyczących guzów nadnerczy. W COST Harmonisation uczestniczy w pracach grupy roboczej ds. harmonizacji badań naukowych dotyczących guzów nadnerczy. W ramach sieci ENSAT bierze udział w wielośrodkowych projektach badawczych we współpracy z:

- Dr Barbarą Altieri z Kliniki Endokrynologii Uniwersyteckiego Szpitala w Würzburgu, Niemcy realizuje 2 projekty naukowe: Działania niepożądane monoterapii mitotanem u pacjentów z rakiem kory nadnercza oraz Ocena wskaźników stanu zapalnego w surowicy jako predyktorów przeżycia i odpowiedzi na leczenie uzupełniające mitotanem u pacjentów z rakiem kory nadnerczy;

- Dr Elisabeth Nowak i Prof. Martinem Reincke z Kliniki Endokrynologii Uniwersyteckiego Szpitala w Monachium, Niemcy w ramach projektu: Ocena długoterminowych powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z obustronnymi guzami nadnerczy wydzielającymi kortyzol w zależności od zastosowanej terapii;

- Dr Alessandro Prete z Instytutu Metabolizmu i Badań Systemowych na Uniwersytecie w Birmingham, Wielka Brytania w ramach projektu pt. Ocena użyteczności testu hamowania z 1 mg deksametazonu do monitorowania pacjentów z incydentaloma nadnerczy;

- Prof. Giuseppe Reimondo z Kliniki Medycyny Wewnętrznej Uniwersyteckiego Szpitala San Luigi Gonzaga w Orbassano, Uniwersytet w Turynie, Włochy w ramach projektu pt. Ocena wpływu ekspozycji na nadmiar kortyzolu na chorobowość i śmiertelność pacjentów z incydentaloma nadnerczy.

Kolejnym projektem naukowym o międzynarodowym zasięgu, w którym Habilitantka aktywnie uczestniczy jest projekt pt. Charakterystyka obrazu klinicznego, algorytmu diagnostycznego oraz metod i wyników leczenia ektopowego zespołu Cushinga zainicjowany przez prof. Irinę Bancos z Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Żywienia, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA.

Udział oraz doświadczenie w kierowaniu grantami przez habilitantkę jest imponujący:



Kierownictwo w grantach:

- w trakcie procedowania jako Kierownik projektu Weave-Unisono (2023/05/Y/NZ6/00174) pt. Poszukiwanie strategii zwiększenia skuteczności komórek NK w terapii agresywnych chłoniaków B-komórkowych w ramach współpracy dwustronnej polsko-niemieckiej finansowanego ze środków Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

-2021: Kierownik projektu Sonata NCN (2019/35/D/NZ5/01191) pt. Zbadanie roli tetraspanin CD20 i CD37 w biologii ludzkich nowotworów wywodzących się z limfocytów B

-2018 - 2020: Kierownik projektu Młodego Badacza WUM (1M19/PM3/18) pt. Utworzenie linii komórkowych z całkowitym wyciszeniem ekspresji genu CD20 jako narzędzi do oceny potencjału terapeutycznego nowych leków przeciwnowotworowych stosowanych w terapii chłoniaków niehodgkinowskich i przewlekłej białaczki limfocytowej

2018 - 2019: Kierownik projektu „Najlepsi z najlepszych! 3.0” MNiSW (2019/94/DIR/NN3) pt. Zbadanie profilu cytotoksyczności i migracji limfocytów NK - rozwój nowoczesnych terapii w immuno-onkologii

2014 - 2016: Kierownik projektu Preludium NCN (2013/09/N/NZ3/01407) pt. Identyfikacja białek wpływających na degradację antygenu CD20

2014 - 2016: Kierownik projektu Młodego Badacza WUM (1M19/PM/112D/14/14) pt. Wpływ zahamowania HDAC na skuteczność naturalnej cytotoksyczności komórek NK oraz cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał *in vitro*

2012 - 2015: Kierownik projektu Diamentowy Grant MNiSW (0212/DIA/2012/41) pt. Ocena wpływu hamowania deacetylaz histonowych (HDAC) na skuteczność terapii przeciwnowotworowych w modelu ludzkich nowotworów wywodzących się z limfocytów B

Udział w grantach:

2023 - obecnie Opiekun projektu Preludium NCN (2022/45/N/NZ6/01691) pt. Zbadanie roli dopełniacza w kształtowaniu oporności na cytotoksyczność komórek NK

2023 - 2024: Wykonawca - Post-doc w projekcie POLNOR19 NCBiR pt. Opracowanie alternatywnych konstruktów CAR skierowanych przeciwko opornym nowotworom wywodzącym się z limfocytów B (ALTERCAR)

2021 - 2022: Opiekun projektu mini-grantu studenckiego WUM (1M19/I/M/MG/N/21) pt. Wyprowadzenie opornych na terapię rytuksymabem linii komórkowych wywodzących się z chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) jako modeli do zbadania nowoczesnych strategii terapeutycznych

2017 - 2021: Wykonawca - Post-doc w projekcie Sonata Bis NCN (2015/18/E/NZ6/00702) pt. Identyfikacja nowych terapii wzmacniających skuteczność immunoterapii przeciwciałami anti-CD20 w modelach *in vivo*

2014: Wykonawca w grantie Opus NCN 2014/13/B/NZ5/03160 pt. Integralność białek kompleksu ligazy E3 ubikwityny jako biomarker odpowiedzi na leczenie immunomodulujące u chorych na szpiczaka plazmocytozy

2010 - 2011: Wykonawca w grantie Iuventus Plus MNiSW IP2010 046570 pt. Wpływ hipoksji na przeciwnowotworową skuteczność rytuksymabu i ekspresję CD20 w komórkach chłoniaka

Po uzyskaniu doktora Habilitantka odbyła dwa zagraniczne staże naukowe: 07-09/2017: Staż naukowy w ramach programu 692180-STREAM-H2020-TWINN-2015, Program UE Horizon 2020, Międzynarodowe Centrum Inżynierii Genetycznej i Biotechnologii w Trieście, Laboratorium Hematologii Molekularnej, Triest, Włochy Opiekun naukowy: prof. Dimitar Efremov; 07-10/2018: Staż naukowy w ramach stypendium EMBO Short-term Fellowship, Klinika Dermatologii, Laboratorium Chłoniaków Skóry, Uniwersytecki Szpital w Zurychu, Szwajcaria Opiekun naukowy: prof. Emmanuella Guenova. Oba staże zaowocowały współpracą zakończoną publikacjami naukowymi w prestiżowych czasopismach.

Międzynarodowa i krajowa współpraca naukowo-badawcza przyniosła efekty w postaci licznych publikacji naukowych i doniesień zjazdowych. Biorąc pod uwagę rangę czasopism, w których publikowała rezultaty swoich badań oraz konferencje naukowe, w których brała aktywny udział, prezentując te wyniki można stwierdzić, że w dziedzinie, w której je prowadzi jest rozpoznawalna w środowisku. Analiza przedstawionych współczynników bibliometrycznych pozwala stwierdzić, że dorobek naukowy, w tym publikacje oraz aktywność na konferencjach dr n. med. Małgorzaty Bobrowicz zostały istotnie powiększone po uzyskaniu stopnia doktora zarówno, jeśli chodzi o aspekt ilościowy, jak i jakościowy. Zdaniem recenzenta spełnia wymagania ustawowe stawiane kandydatce na stopień doktora habilitowanego.

Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej, popularyzatorskiej oraz edukacyjnej w dziedzinie nauk medycznych

Habilitantka od października 2023 roku prowadzi seminaria z endokrynologii onkologicznej w ramach przedmiotu Onkologia dla studentów IV roku kierunku lekarskiego; zajęcia praktyczne z Endokrynologii dla studentów VI roku kierunku lekarskiego oraz jest zaangażowana w opiekę nad stażystami podyplomowymi z English Division WUM. W latach 2009-2017 prowadziła wykłady i seminaria z Immunologii dla studentów Wydziału Farmaceutycznego WUM. Na aktualnym etapie ścieżki zawodowej jest liderem zespołów i opiekunem prac naukowych młodych badaczy: była opiekunem naukowym studentki Matyldy Kubacz sprawując nadzór nad realizowanym przez studentkę projektem mini-grantem studenckim WUM (1M19/1/M/MG/N/21), jest opiekunem projektu Preludium NCN (2022/45/N/NZ6/01691) pt. Zbadanie roli dopełniacza w kształtowaniu oporności na cytotoksyczność komórek NK realizowanym przez doktorantkę mgr inż. Aleksandrę Kusowską a w Klinice Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii jest opiekunem naukowym studentki Zuzanny Roszkowskiej realizującej projekt dotyczący aktualnych wyzwań w leczeniu pacjentów z rakiem kory nadnercza. Ponadto dr n. med. Małgorzata Bobrowicz jest promotorem pomocniczym w 2 przewodach doktorskich

W ramach działalności popularyzującej naukę jest autorką artykułu popularnonaukowego pt. „Bezpieczne stosowanie antybiotyków” na portalu Być Zdrowym, jest autorką artykułu pt: Wskazówki diagnostyczne przy podejrzeniu pheochromocytoma w miesięczniku Po Dyplomie (wyd. 05/2024), a w latach 2016-2018 współredagowała teksty popularnonaukowe publikowane na stronie internetowej projektu STREAM finansowanego przez Komisję Europejską w programie Horyzont 2020. Habilitantka recenzowała prace naukowe w czasopismach zagranicznych (Frontiers in Oncology, Oncology Letters) oraz wnioski grantowe w konkursach Serbski Fundusz Nauki (6 zrecenzowanych projektów) oraz Bułgarski Fundusz Nauki (2 zrecenzowane projekty). Habilitantka jest członkiem licznych Towarzystw Naukowych European Society of Endocrinology, European Network for the Study of Adrenal Tumors oraz European Hematology Association. Warto podkreślić, że dr n. med. Małgorzata Bobrowicz jest odbiorcą wielu stypendiów i nagród zarówno indywidualnych jak i zespołowych.

Podsumowanie i wnioski końcowe

Habilitantka jest aktywnym naukowcem, działającym w warunkach międzynarodowych, osiągającym w pracy badawczej znaczące a wręcz wybitne rezultaty udokumentowane publikacjami. Na podstawie przedłożonego do oceny monotematycznego zbioru publikacji naukowych, dorobku naukowego i organizacyjnego dr n. med. Małgorzaty Bobrowicz stwierdzam:



- a) osiągnięcie naukowe stanowiące zbiór 6 interdyscyplinarnych prac naukowych, czego 4 stanowią prace oryginalne a dwie przeglądowe zostały opublikowane na łamach czasopism z listy Journal Citation Reports, których Impact Factor zawiera się w przedziale od 2,967 do 15.132, łącznie 45,912 pod wspólnym tytułem: „Poszukiwanie nowych strategii leczenia chłoniaków” z ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. (Dz. U. z 2024 r. poz. 1571 z późn. zm.) ma istotny i innowacyjny wkład w rozwój w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne;
- b) dorobek naukowy, z wyłączeniem publikacji stanowiących podstawę ubiegania się o habilitację, jest oryginalny i wartościowy oraz wskazuje na aktywność naukową z ośrodkami naukowymi w Polsce i za granicą;
- c) Kandydatka w sposób wystarczający spełnia wymagania dotyczące zakresu działań popularyzatorskich, a także w zakresie współpracy międzynarodowej, co w przyszłości powinno stawiać go w grupie naukowców zdolnych pracować samodzielnie, a także budować wokół siebie międzynarodowe zespoły badawcze z czołowymi naukowcami na świecie.

Na podstawie powyższego stwierdzam, że dr n. med. Małgorzata Bobrowicz spełnia warunki określone w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2024 r. poz. 1571 z późn. zm.). Uwzględniając powyższe, popieram wniosek o dopuszczenie dr n.med. Małgorzaty Bobrowicz do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego, a w przypadku ich pozytywnego zakończenia o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Samodzielna Pracownia Diagnostyki Genetycznej
Katedry Pediatrii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
20-093 Lublin, ul. prof. Antoniego Gębali 6
tel. 81-71-85-211, 81-71-85-197
fax 81-71-747-72-20

Monika Lejman
Kierownik
Samodzielnej Pracowni Diagnostyki Genetycznej
Katedry Pediatrii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Dr hab. n. med. Monika Lejman, prof. UML