

Uchwała Komisji Habilitacyjnej

z dnia 10.03.2023 r.

**powołanej w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora
habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne
wszczętym na wniosek
dr n. biol. Małgorzaty Czystowskiej-Kuźmicz**

§ 1

Komisja habilitacyjna, powołana przez Radę Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego uchwałą nr 745/2022 z dnia 02.11.2022 r., działając na podstawie art. 221 ust. 10 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 poz. 1668 z późn. zm.), po zapoznaniu się z recenzjami i dokumentacją wniosku, stwierdza, że aktywność naukowa oraz osiągnięcia naukowe stanowią istotny wkład w rozwój dyscypliny naukowej nauki medyczne i wyraża pozytywną opinię w sprawie nadania **dr n. biol. Małgorzacie Czystowskiej-Kuźmicz** stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne, uznając spełnienie przesłanek warunkujących nadanie stopnia doktora habilitowanego, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt 1-3 wskazanej ustawy.

UZASADNIENIE

Załącznik nr 1 do niniejszej uchwały zawierający uzasadnienie stanowi jej integralną część.

§ 2

Na niniejszą uchwałę nie przysługuje zażalenie. Uchwała wchodzi w życie z dniem jej podjęcia.

W imieniu członków Komisji habilitacyjnej:

Przewodniczący

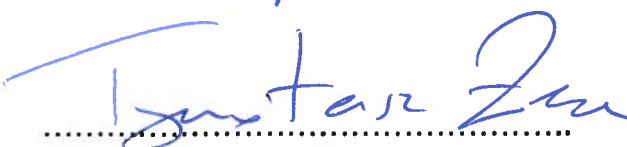
prof. dr hab. n. farm. Lucjusz Zaprutko



.....

Sekretarz

dr hab. n. med. i n. o zdr. Tymoteusz Żera



.....

**UZASADNIENIE UCHWAŁY KOMISJI HABILITACYJNEJ
ZAWIERAJĄCE OPINIĘ ORAZ OCENĘ
DOROBKU NAUKOWEGO, DYDAKTYCZNEGO I ORGANIZACYJNEGO
dr n. biol. Małgorzaty Czystowskiej-Kuźmicz
z Katedry i Zakładu Biochemii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

Komisja Habilitacyjna w składzie:

Przewodniczący: prof. dr hab. n. farm. Lucjusz Zaprutko

Sekretarz: dr hab. n. med. i n. o zdr. Tymoteusz Żera

Recenzenci: prof. dr hab. n. med. Michał Nowicki
prof. dr hab. n. med. Andrzej Mackiewicz
prof. dr hab. n. med. Maciej Siewiński
prof. dr. hab. n. med. i n. o zdr. Ewa Zuba-Surma

Członek Komisji: prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Tomasz Stokłosa

po zapoznaniu się z pełną dokumentacją dotyczącą działalności naukowej, dydaktycznej i zawodowej przedstawioną przez dr n. biol. Małgorzatę Czystowską-Kuźmicz oraz opiniami recenzentów, ustaliła co następuje:

Przebieg pracy zawodowej:

Pani dr n. biol. Małgorzata Czystowska-Kuźmicz ukończyła w 2001 r. Wydział Matematyczny i Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu im. Heinricha Heine Düsseldorf w Niemczech, gdzie w 2002 r. uzyskała dyplom magistra. W 2006 r. na tymże wydziale obroniła pracę doktorską i uzyskała stopień doktora nauk biologicznych na podstawie

pracy pt. "Molekulare Charakterisierung Tumor-assoziiertes Kandidatengene in gynäkologischen Tumoren" (Molekularna charakterystyka genów-kandydatów związanych z nowotworami ginekologicznymi) wyróżniony oceną *magna cum laude*.

Dr n. biol. Małgorzata Czystowska-Kuźmich pracowała w Laboratorium Molekularno-Genetycznym Oddziału Położniczo-Ginekologicznego Kliniki przy Uniwersytecie im. Heinricha Heine w Düsseldorfie, Niemcy w latach 2001 – 2006. Następnie w latach 2006 – 2009 odbyła staż podoktorski w Department of Pathology, University of Pittsburgh Cancer Institute, Pennsylvania, Stany Zjednoczone, pod opieką prof. Theresy Whiteside. W okresie od 2013 do 2019 roku pracowała w Zakładzie Immunologii WUM. Od 2019 roku pracuje w Katedrze i Zakładzie Biochemii WUM na stanowisku adiunkta.

Ocena dorobku naukowego:

Główne obszary zainteresowań naukowych dr n. biol. Małgorzaty Czystowskiej-Kuźmich obejmują: (1) mechanizmy immunosupresji związane z mikropęcherzykami zewnątrzkomórkowymi w nowotworach; (2) mechanizmy ucieczki nowotworów spod nadzoru immunologicznego; (3) immunoterapia nowotworów na bazie szczepionek; (4) poszukiwanie nowych markerów nowotworowych.

Habilitantka realizuje projekty badawcze również w ramach współpracy z ośrodkami zagranicznymi, w tym z Uniwersytetem w Pittsburgu (prof. Theresa Whiteside), Uniwersytetem w Pensylwanii (prof. Wei Guo, prof. Serge Fuchs), Kings College London (prof. Tony Ng), Uniwersytetem Duisburg-Essen (prof. Bernd Giebel), Litewskim Uniwersytetu Nauk o Zdrowiu (LSMU) (prof. Romaldas Maciulaitis), Uniwersytetu Technicznego w Kownie (KTU) (prof. Renaldas Urniezius) oraz z Uniwersytetu Kumamoto w Japonii (z prof. Ryuichi Nishinakamura).

Badania prowadzone przez Kandydatkę były finansowane m.in. w ramach kierowanych przez nią grantów przyznanych przez Narodowe Centrum Nauki (NCN), w tym trzech projektów OPUS, oraz projektu finansowanego przez NAWA-Program Akademickie Partnerstwa Międzynarodowe.

Analiza bibliometryczna

Dorobek naukowy Habilitantki wg analizy bibliometrycznej z dnia 7 czerwca 2022 r. przygotowanej przez Bibliotekę Główną WUM obejmuje czternaście (14) prac oryginalnych (wszystkie po doktoracie) oraz sześć (6) prac poglądowych (wszystkie po doktoracie). Do dorobku naukowego zalicza się też jeden (1) rozdział w monografii opublikowanej w prestiżowym wydawnictwie *Academic Press*, trzydzieście cztery (34) doniesienia na międzynarodowych konferencjach naukowych oraz jeden (1) międzynarodowy patent. W sześciu (6) pracach oryginalnych i czterech (4) pracach poglądowych Habilitantka jest pierwszym autorem lub autorem korespondencyjnym. Łączny wskaźnik wpływu wszystkich prac wynosi $IF=116,308$, pkt. $MEiN=1294$, co uwzględnia również punktację za cykl prac składających się na osiągnięcie naukowe. Liczba cytowań wynoszą odpowiednio wg bazy WoS 1655 (1633 bez autocytowań), wg bazy Scopus 1721 (1700 bez autocytowań), a wskaźnik Hirscha wynosi odpowiednio wg bazy WoS $h-index = 15$, a wg bazy Scopus $h-index = 14$.

Punktacja publikacji

	PRZED DOKTORATEM		PO DOKTORACIE	
	IF	MEiN	IF	MEiN
Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe	--	--	85,482	669
Opisy przypadków	--	--	--	--
Prace poglądowe	--	--	30,826	625
RAZEM	--	--	116,308	1294

Ocena cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe:

Osiągnięciem naukowym będącym podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne, wskazanym przez dr n. biol. Małgorzatę Czystowską-Kuźmicz jest cykl sześciu (6) powiązanych tematycznie prac, w tym pięciu (5) oryginalnych i jednej (1) poglądowej, objętych wspólnym tytułem „Mechanizmy immunosupresji w nowotworach – rola mikropęcherzyków zewnątrzkomórkowych”. Prace z cyklu habilitacyjnego mają



łączny IF = 43,243 oraz pkt MEiN = 547. Do dnia 06.06.2022 r. były cytowania 221 razy. W czterech (4) pracach oryginalnych Habilitantka jest pierwszym autorem, w jednej (1) autorem ostatnim i korespondencyjnym, w pracy poglądowej jest pierwszym autorem. Wszystkie prace cyklu opublikowane były w okresie od 2009 do 2021 roku w czasopiśmie naukowych ujętych w Journal Citation Report i wszystkie zostały opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora przez Kandydatkę.

Do cyklu publikacji zaliczają się następujące prace:

A. Prace oryginalne:

1. Czystowska-Kuzmicz M, Sosnowska A, Nowis D, Ramji K, Szajnik M, Chlebowska-Tuz J, Wolinska E, Gaj P, Grazul M, Pilch Z, Zerrouqi A, Graczyk-Jarzynka A, Soroczynska K, Cierniak S, Koktysz R, Elishaev E, Gruca S, Stefanowicz A, Blaszczyk R, Borek B, Gzik A, Whiteside T, Golab J. Small extracellular vesicles containing arginase-1 suppress T-cell responses and promote tumor growth in ovarian carcinoma. *Nat Commun.* 2019;10(1):3000.

IF: 12,121, pkt. MEiN 200

2. Długolecka M, Szymanski J, Zareba L, Homoncik Z, Domagala-Kulawik J, Polubiec-Kownacka M, **Czystowska-Kuzmicz M** (*autor korespondencyjny*). Characterization of Extracellular Vesicles from Bronchoalveolar Lavage Fluid and Plasma of Patients with Lung Lesions Using Fluorescence Nanoparticle Tracking Analysis. *Cells* 2021;10(12):3473

IF: 6,600, pkt. MEiN 140

3. Czystowska M, Han J, Szczepanski MJ, Szajnik M, Quadrini K, Brandwein H, Hadden JW, Signorelli K, Whiteside TL. IRX-2, a novel immunotherapeutic, protects human T cells from tumor-induced cell death. *Cell Death Differ.* 2009;16(5):708-18

IF: 8,240, pkt. MEiN 32

4. Czystowska M, Szczepanski MJ, Szajnik M, Quadrini K, Brandwein H, Hadden JW, Whiteside TL. Mechanisms of T-cell protection from death by IRX-2: a new immunotherapeutic. *Cancer Immunol Immunother.* 2011;60(4):495-506.

IF 3,701, pkt. MEiN 30

5. Czystowska M, Gooding W, Szczepanski MJ, Lopez-Abaitero A, Ferris RL, Johnson JT, Whiteside TL. The immune signature of CD8(+)/CCR7(+) T cells in the peripheral circulation associates with disease recurrence in patients with HNSCC. Clin Cancer Res. 2013;19(4):889-899

IF 8,193, pkt. MEiN 45

B. Praca poglądowa:

6. Czystowska-Kuzmicz M, Whiteside TL. The potential role of tumor-derived exosomes in diagnosis, prognosis, and response to therapy in cancer. Expert Opin Biol Ther. 2021;21(2):241-258.

IF 4,388, pkt. MEiN 100

Przedstawione prace z cyklu publikacji umożliwiły: **(1)** zbadanie molekularnych mechanizmów apoptozy limfocytów T indukowanych przez mikropęcherzyki zewnątrzkomórkowe oraz ocenę skuteczności immunoterapii cytokinowej in vitro (publikacje 1, 2); **(2)** ocenę potencjału diagnostycznego i prognostycznego profilu immunologicznego i stopnia apoptozy limfocytów CD8+ na przykładzie nowotworu głowy i szyi (publikacja 3); **(3)** identyfikację nowych mechanizmów immunosupresji indukowanych przez małe mikropęcherzyki zewnątrzkomórkowe (egzosomy) oraz zbadanie roli arginaz pochodzenia egzosomalnego w immunosupresji w raku jajnika (publikacja 4); **(4)** wdrożenie i optymalizację najnowszych technik badawczych do oceny ilościowej i fenotypowania molekularnego mikropęcherzyków zewnątrzkomórkowych w immuno-onkologii (publikacja 5); **(5)** podsumowanie wiedzy o roli mikropęcherzyków zewnątrzkomórkowych i egzosomów w diagnostyce, prognostyce i immunoterapii nowotworów (publikacja 6).

Wszyscy recenzenci pozytywnie ocenili osiągnięcie naukowe dr n. biol. Małgorzaty Czystowskiej-Kuzmicz.

Prof. dr hab. n. med. Michał Nowicki w swojej recenzji ocenił, że: „(...) należy bardzo wysoko ocenić trafność podjętej tematyki badawczej. Jest ona nowa i w dużej mierze niezbadana”, a „Wyniki przedstawione w publikacjach wskazują na dwa, kluczowe dla poznania sposobu ucieczki komórek nowotworowych spod nadzoru

immunologicznego, mechanizmy. Pierwszy z nich to udowodnienie potencjału mikropęcherzyków zewnątrzkomórkowych do przyspieszenia / indukowania apoptozy w limfocytach T, drugi to zdolność komórek nowotworowych do uwalniania mikropęcherzyków zawierających arginazę, która zarówno lokalnie jak i systemowo hamuje proliferację limfocytów Tc. Na szczególną uwagę zasługuje zwłaszcza ta druga obserwacja, która w modelu raka jajnika została po raz pierwszy opisana w literaturze.” Prof. dr hab. Michał Nowicki zaznaczył, że „W oparciu o powyższe można stwierdzić, że uzyskane wyniki, w oparciu o które wyprowadzono absolutnie poprawne wnioski, mają istotne znaczenie dla rozwoju nie tylko nauki, ale również praktyki. To pierwszy etap prac, które dają zielone światło do dalszych analiz przedklinicznych”. W podsumowaniu swojej recenzji prof. dr hab. Michał Nowicki stwierdził, że „Ubiegająca się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego, dr n. biol. Małgorzata Czystowska-Kuźmicz posiada wybitny dorobek naukowy”, a „Osiągnięcie naukowe (...) wnosi istotny wkład w rozwój nauki zarówno w zakresie podstawowym jak i klinicznym. Osiągnięcie jest nowatorskie, a przydatność otrzymanych wyników dla rozwoju dyscypliny może przełożyć się na wprowadzenie w najbliższych latach nowych metod leczenia”.

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Mackiewicz zaznaczył, że: „Tematyka osiągnięcia naukowego jest bardzo aktualna, zarówno pod względem wartości naukowo-poznawczych jak i aplikacyjnych w przełomowej erze immunoterapii nowotworów” oraz, że „We wszystkich przedstawionych publikacjach Kandydatka była pomysłodawczynią (koncepcja badań), opracował metodologię, przeprowadziła analizy laboratoryjne, ocenę wyników oraz pomagała w opracowaniu danych, przeprowadzaniu analiz wyników oraz przygotowaniu manuskryptów, (...). Oceniam osiągnięcie naukowe Dr M. Czystowskiej-Kuźmicz za wysoce pozytywne, ponad standardowe o wysokim prawdopodobieństwie wdrożenia w medycynie, szczególnie immuno-onkologii”. W podsumowaniu swojej recenzji prof. dr hab. Andrzej Mackiewicz stwierdził, że: „Osiągnięcie naukowe kandydatki jest nowatorskie, oryginalne i bardzo aktualne. Całkowity dorobek naukowy jest znaczący. Działalność dydaktyczna jest ponad przeciętna. Działania propagujące naukę są imponujące. Dr Małgorzata Czystowska-Kuźmicz spełnia wszystkie kryteria odpowiadające wymaganiom określonym w art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. (...) do nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne”.

Prof. dr hab. n. med. Maciej Siewiński stwierdził w swojej recenzji, że: „Osiągnięcie naukowe stanowi cykl 5 prac oryginalnych dotyczących badań nad wybranymi mechanizmami immunosupresji indukowanej przez mikropęcherzyki zewnątrzkomórkowe egzosomy pochodzenia nowotworowego, oraz nad metodami charakteryzacji mikropęcherzyków, a także 1 praca pogładowa opisująca rolę mikropęcherzyków pochodzenia nowotworowego w diagnostyce, prognozie i immunoterapii chorób nowotworowych”. Ponadto prof. dr hab. Maciej Siewiński podkreślił, że za: „szczególne wyróżnienie w dorobku uważam udział w patencie (USA, Kanada, Japonia, Europa). Świadczy on o możliwości wykorzystania Jej badań w zakresie również aplikacyjnym, a nie tylko naukowym.” W podsumowaniu swojej recenzji prof. dr hab. Maciej Siewiński stwierdził: „Biorąc pod uwagę osiągnięcia naukowe, dorobek dydaktyczny i organizacyjny Habilitantki stwierdzam, że spełniają wszystkie wymogi stawiane osobom ubiegającym się o stopień naukowy doktora habilitowanego (Art. 219 Ustawy z dnia 20 lipca 2018) (...)”.

Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Ewa Zuba-Surma w swojej recenzji oceniła, że: „(...) prace zostały opublikowane w bardzo dobrych recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym (...). Warto podkreślić, że prace te były cytowane już ponad 200 razy (221 cytowań na dzień 06.06. 2022).”, ponadto „Na podkreślenie zasługuje fakt, że w pięciu (5) pracach wchodzących w skład osiągnięcia naukowego Habilitantki jest ona pierwszym autorem, a w jednym (1) autorem korespondującym, co świadczy niewątpliwie o znaczącym wkładzie Pani dr M. Czystowskiej-Kuźmicz w merytoryczne zaplanowanie oraz wykonanie badań przedstawionych jako jej osiągnięcie naukowe, jak również w analizę i interpretację uzyskanych wyników oraz przygotowanie samych publikacji wchodzących w skład jej osiągnięcia naukowego.” W podsumowaniu recenzji prof. dr hab. Ewa Zuba-Surma stwierdziła: „Reasumując, całościowy dorobek naukowy Pani dr M. Czystowskiej-Kuźmicz jest znaczący i wskazuje, że jest ona samodzielnym i dojrzałym pracownikiem naukowych, aktywnie doskonalącym swoje kompetencje naukowe, rozwijającym współpracę z innymi grupami badawczymi oraz firmami w kraju i za granicą, potrafiącym także pozyskiwać środki na własne badania oraz zespołu, którym kieruje. Dorobek Pani dr M. Czystowskiej-Kuźmicz w mojej ocenie uzasadnia jej wniosek o ubieganie się o stopień doktora habilitowanego stanowiącego potwierdzenie samodzielności naukowej badacza”.

Działalność dydaktyczna i organizacyjna:

Dr n. biol. Małgorzata Czystowska-Kuźmicz jest zaangażowana w kształcenie studentów i młodych naukowców. Była opiekunem naukowym i promotorem pomocniczym dwóch prac magisterskich (Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie na kierunku biotechnologia; Politechnika Warszawska na kierunku biotechnologia). Pełni też rolę opiekuna naukowego i promotora pomocniczego dwóch doktoratów w ramach Szkoły Doktorskiej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz w ramach Studium Medycyny Molekularnej. Wspiera również młodszych kolegów w pozyskiwaniu finansowania zewnętrznego na prowadzenie badań naukowych.

Habilitantka w latach 2006-2010 była członkiem *International Society of Biological Therapy of Cancer* (iSBTc) oraz członkiem stowarzyszonym *American Association for Cancer Research* (AACR, associate member).

Od 2020 r. jest członkiem *International Society for Extracellular Vesicles* (ISEV), a od 2022 r. jest członkiem *Polskiego Towarzystwa Badań nad Pęcherzykami Zewnątrzkomórkowymi* (PSEV).

Dr n. biol. Małgorzata Czystowska-Kuźmicz pełniła rolę recenzenta w czasopismach z listy JCR, m.in. *International Journal of Molecular Science*, *Cells*, *Journal of Personalized Medicine*, *Biomedicines*. Uczestniczyła też w pracach panelów ekspertów Narodowego Centrum Nauki przy ocenie konkursów Opus, Preludium i Sonata. Była też redaktorem specjalnego wydania (Special Issue: w czasopiśmie *Journal of Personalized Medicine*).

W 2022 r. w ramach projektu EVIONA-NAWA byłą głównym organizatorem międzynarodowej konferencji oraz warsztatów dotyczących roli pęcherzyków zewnątrzkomórkowych.

Jej aktywność naukowa i dydaktyczna zostały wyróżnione Nagrodą Dydaktyczną Indywidualną III Stopnia Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (2021 r.), Nagrodą Naukową zespołową I Stopnia Rektora WUM (2020 r.) oraz nominacją do nagrody Naukowiec Przyszłości 2021 w kategorii: Nauka dla lepszego życia w przyszłości Centrum Inteligentnego Rozwoju.



Wniosek końcowy:

We wnioskach końcowych wszyscy Recenzenci oraz pozostali Członkowie Komisji są zgodni, że dotychczasowe osiągnięcia Habilitantki w zakresie dorobku naukowo-badawczego, dydaktycznego oraz organizacyjnego odpowiadają wymaganiom stawianym kandydatom do stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Członkowie Komisji habilitacyjnej stwierdzają, że dr n. biol. Małgorzata Czystowska-Kuźmich spełnia warunki realizacji postępowania habilitacyjnego, określone w art. 219 ust. 1 pkt 1-3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 poz. 1668 z późn. zm.).

W oparciu o przedstawioną opinię, członkowie Komisji Habilitacyjnej przedstawiają Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego Uchwałę Komisji Habilitacyjnej oraz Załącznik nr 1 do Uchwały, zawierającą pozytywną opinię w sprawie nadania dr n. biol. Małgorzacie Czystowskiej-Kuźmich stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Warszawa, dn. 10.03.2023 r.

W imieniu członków Komisji habilitacyjnej:

Przewodniczący

prof. dr hab. n. farm. Lucjusz Zaprutko



.....

Sekretarz

dr hab. n. med. i n. o zdr. Tymoteusz Żera



.....