

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kemon

Białystok, dnia 19.08.2019r.

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

**Ocena dorobku naukowego, osiągnięć dydaktycznych i organizacyjnych
dr n. med. Joanny Pancewicz w związku z postępowaniem o nadanie
stopnia naukowego doktora habilitowanego.**

Dane osobowe:

Dr n. med. Joanna Pancewicz ukończyła studia na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w 2003 r. uzyskując tytuł magistra analityki medycznej. W 2007 r. uzyskała stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej na Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim na podstawie rozprawy doktorskiej pt. "Wykorzystanie metod molekularno-genetycznych do oceny wpływu leczenia lamiwudyną dzieci przewlekle zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV)".

Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora nauk medycznych dr Joanna Pancewicz pracowała w latach 2007-2011 w Department of Microbiology, Molecular Genetics and Immunology, University of Kansas Medical Center (KUMC) Kansas City, USA na stanowisku Postdoctoral Fellow. W 2012 r. podjęła pracę w Zakładzie Histologii i Embriologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku gdzie w latach 2012-2017 była zatrudniona na stanowisku asystenta. W 2017 r. awansowała na stanowisko adiunkta na którym pracuje do chwili obecnej.

Ocena osiągnięcia naukowego pt. „Ocena szlaku sygnałowego Notch w komórkach nowotworowych”.

Osiągnięcie naukowe stanowi 5 oryginalnych prac twórczych o łącznej punktacji IF 22,13 i punktacji MNiSW 118.

Wielodyscyplinarne badania naukowe wykazują, że rozwój i progresja guzów nowotworowych zależy od wielu czynników. Jak wynika z przeglądu piśmiennictwa bardzo ważnym elementem w progresji nowotworów jest wzajemna interakcja między komórkami nowotworowymi a zespołem komórek w otoczeniu których rozwija się guz nowotworowy. Komórki te, między innymi komórki tkanki łącznej, komórki śródbłonna, komórki mioepitelialne, makrofagi i limfocyty stanowią tzw. Mikrośrodowisko guza nowotworowego. Komórki mikrośrodowiska wytwarzają i uwalniają szereg biologicznie czynnych substancji mających istotny wpływ na komórki nowotworowe. Interakcja między mikrośrodowiskiem i guzem nowotworowym to proces niezwykle skomplikowany szczególnie w zakresie translokacji sygnałów przez szlaki sygnalizacyjne komórki. Aktualne badania naukowe nie wyjaśniają roli szlaku sygnałowego Notch w chorobach nowotworowych.

Dr n med. Joanna Pancewicz planując badania naukowe, które stały się podstawą Jej pracy habilitacyjnej przyjęła hipotezę badawczą zakładającą, że szlak sygnałowy Notch odgrywa bardzo ważną rolę w patogenezie wybranych chorób nowotworowych, a manipulacja składowymi tej ścieżki sygnałowej może mieć ważny aspekt praktyczny. Pragnę podkreślić, że habilitantka postawiła przed sobą bardzo trudne wyzwanie naukowe ale doświadczenie naukowe zdobyte w kilkuletniej pracy w renomowanym ośrodku naukowym w Stanach Zjednoczonych w pełni upoważniły Ją do podjęcia tych badań.

Publikacja Nr 1 osiągnięcia naukowego pt. "Notch signaling contributes to proliferation and tumor formation of human T-cell leukemia virus type1-associated adult T-cell leukemia." dotyczy roli szlaku sygnałowego Notch w białaczce limfocytów T dorosłych. Badania oparto na analizie materiału pobranego od pacjentów z białaczką T limfocytów zakażonych wirusem ludzkiej białaczki T-komórkowej typu 1 (HTLV-1). W badaniach wykorzystano również białaczkowe komórki transformowane wirusem HTLV (SLL1, TL-Om1, ED40515 (-) i MT1). Na uwagę zasługuje fakt, że potencjalna rola szlaku sygnałowego Notch w patogenezie badanego schorzenia nie była dotychczas zbadana. Przeprowadzone badania zaowocowały odkryciem i co ważne scharakteryzowaniem nie znanych dotychczas mutacji w genie Notch1 u ponad 30% chorych z białaczką ATL. Kolejnym ważnym odkryciem było wykazanie, że inhibicja Notch w znacznym stopniu zmniejsza proliferację komórek nowotworowych. Przeprowadzone przez dr n med. Joannę Pancewicz badania pozwoliły na potwierdzenie, że aktywacja szlaku sygnałowego Notch odgrywa istotną rolę w patogenezie białaczki limfocytów T dorosłych a odkryte nowe mutacje stabilizują aktywną formę Notch. Ponadto wykazano, że Notch1 ma funkcje onkogenne, a jego hamowanie prowadzi do zmniejszenia

wielkości guza u badanych myszy co może mieć znaczenie terapeutyczne u chorych z ATL zakażonych wirusem HTLV-1.

Publikacja Nr 2 osiągnięcia naukowego pt. „JAG1 overexpression contributes to NOTCH1 signaling and the migration of HTLV-1-transformed ATL cells” jest kontynuacją badań przedstawionych w publikacji Nr 1. Celem pracy było określenie roli ligandów Notch w tym JAG1 w komórkach białaczkowych zakażonych wirusem HTLV-1. Badania wykonano również na komórkach hodowlanych ATL zakażonych wirusem HTLV-1. Przeprowadzone badania wykazały, że transformowane wirusem HTLV-1 linie komórkowe i świeżo niehodowlane komórki ATL wykazują nadekspresję JAG1 a w mniejszym stopniu innych ligandów Notch (JAG2, Dll1, Dll4). Uzyskane wyniki potwierdzają fakt, że w komórkach ATL sygnalizacja JAG1 uczestniczy w aktywacji szlaku NOTCH1. Innym efektem badań było potwierdzenie stymulacji ekspresji JAG1 przez białko Tax poprzez aktywację szlaku jądrowego kappa B (NF- κ B). Przeprowadzone badania mogą mieć również aspekt praktyczny, wykorzystanie JAG1 w immunoterapii chorych z ATL.

Pozytywne wyniki badań nad szlakiem sygnałowym Notch w komórkach białaczki ATL skłoniły habilitantkę do kontynuowania tych badań w nowotworach innego pochodzenia mianowicie w raku niedrobnokomórkowym płuca. Jest to o tyle ważne, że rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie obciążonym bardzo wysoką śmiertelnością. Rak niedrobnokomórkowy stanowi zdecydowaną większość wszystkich raków płuca (około 80%).

Publikacja Nr 3 osiągnięcia naukowego pt. „Prognostic significance of Notch ligands in patients with non-small cell lung cancer”. Celem podjętych badań była próba odpowiedzi na pytanie czy i w jaki sposób geny receptorów, w głównej mierze ligandów Notch wpływał na proces powstawania tego nowotworu. Badania przeprowadzono na materiale pobranym z guzów nowotworowych i tkankach nie zajętych procesem nowotworowym. Badania wykazały, że ligandy JAG1, JAG2, Delta-like1, Delta-like4 ulegały ekspresji w rakach jak również w tkankach prawidłowych. W przeciwieństwie do tych ligandów ekspresję Delta-like3 ujawniono tylko w 21 wśród 61 próbek z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Wyniki te określają nieznana dotychczas rolę ligandów Notch w nie drobnokomórkowym raku płuca. Poziomy genów ligandów Notch były niższe w nowotworze w porównaniu z ich poziomem w tkankach prawidłowych pobranych od tego samego chorego. W przeprowadzonych badaniach wykazano także, że wysoka ekspresja ligandu JAG1 miała związek ze złym rokowaniem i krótszym czasem przeżycia chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Wyniki badań własnych dr n med. Joanna Pancewicz prezentowała na międzynarodowych konferencjach naukowych gdzie spotkały się z dużym zainteresowaniem.

Publikacja Nr 4 osiągnięcia naukowego pt. „Human bronchial epithelial cells as a good control for evaluation potential therapeutic Notch signaling in non-small cell lung cancer” dotyczyła oceny ekspresji genów szlaku sygnalizacyjnego Notch w liniach nowotworowych niedrobnokomórkowego raka płuca w porównaniu do linii kontrolnej. Przeprowadzone badania wykazały, że linie komórkowe niedrobnokomórkowego raka płuc wykazują ekspresję genów szlaku Notch, także ligandów Delta-like1, Delta-like3, Delta-like4, JAG1 i JAG2. Ponadto wykazano korelację między ekspresją genu receptorowego NOTCH1 i efektora HES1, a także spadek ekspresji mRNA NOTCH1 w komórkach A549 po zahamowaniu inhibitorem γ sekretazy. W badaniach oceniano również nasilenie ekspresji genu EGFR w raku niedrobnokomórkowym płuca i w liniach komórkowych tego nowotworu.

Publikacja Nr 5 osiągnięcia naukowego pt. „Epidermal growth factor receptor and Notch signaling in non-small cell lung cancer” jest analizą piśmiennictwa naukowego dotyczącego szlaku Notch i EGFR w raku nie drobnokomórkowym płuca.

Cykl badań stanowiących rozprawę habilitacyjną zaowocował wieloma bardzo ważnymi danymi naukowymi mogącymi mieć znaczenie praktyczne.

Podsumowując cykl 5 publikacji naukowych stanowiących osiągnięcie naukowe w postępowaniu habilitacyjnym stwierdzam, że są to bardzo dobrze zaplanowane badania, wykonane nowoczesnymi metodami badawczymi w oparciu o najnowszą literaturę. Badania mają nowatorski charakter, rzucają nowe światło na funkcję sygnalizacji Notch w patogenezie nowotworu, niektóre fakty naukowe zostały opisane po raz pierwszy w literaturze naukowej. Publikacje stanowiące rozprawę habilitacyjną są dużym osobistym osiągnięciem naukowym habilitantki.

Stwierdzam, że cykl 5 publikacji naukowych w postępowaniu spełnia wszystkie kryteria stawiane w przewodzie habilitacyjnym.

Ocena dorobku naukowego:

Dr n med. Joanna Pancewicz jest autorem i współautorem 18 oryginalnych prac naukowych opublikowanych w prestiżowych czasopismach naukowych, jest również autorem i współautorem 13 doniesień naukowych prezentowanych na krajowych i międzynarodowych

konferencjach naukowych. Łączny IF dorobku naukowego habilitantki wynosi 53,536, a łączna punktacja KBN/MNiSW 339. Liczba cytowani publikacji według bazy Web of Science (WoS): Core Collection – 166, All Databases -179. Indeks Hirsha opublikowanych publikacji według bazy Web of Science (WoS): Core Collection -8, All Databases -8.

Poza badaniami naukowymi stanowiącymi rozprawę habilitacyjną dr n med. Joanna Pancewicz brała udział w badaniach dotyczących mechanizmów molekularnych istotnych w patogenezie nowotworów. Przedmiotem badań habilitantki była ocena mutacji wirusów, określenie genotypów wirusów i oporności na leki. Habilitantka badała wirusy zapalenia wątroby typu B i C oraz wirus brodawczaka ludzkiego (HPV). Przeprowadzone badania wykazały, że dzieci zakażone we wczesnym okresie życia wirusem HPV i wykazujące aktywną replikację wirusa były obciążone dużym ryzykiem rozwoju raka wątroby. W kolejnych badaniach dr Joanna Pancewicz określała funkcję białka p30 wirusa HTLV-1 w cyklu komórkowym i oceniała wpływ p30 a system naprawy DNA w białaczce limfocytów T dorosłych (ATL). W przeprowadzonych badaniach uzyskano bardzo interesujące wyniki mogące mieć zastosowanie praktyczne. Kolejne badania dotyczyły oceny funkcji wirusa HTLV-1 w procesie rekombinacji DNA w białaczce limfocytów T dorosłych . Wynikiem tych badań było wskazanie nowych mechanizmów manipulacji komórkowymi systemami naprawy uszkodzonego DNA przez ludzkie wirusy onkogenne.

Dr n med. Joanna Pancewicz jest bardzo aktywnym naukowcem. Była kierownikiem lub współwykonawcą licznych naukowych krajowych i międzynarodowych projektów badawczych. Za osiągnięcia naukowe habilitantka była wielokrotnie nagradzana. Dr n med. Joanna Pancewicz odbyła liczne staże naukowe krajowe i zagraniczne. Była recenzentem prac naukowych w prestiżowych czasopismach naukowych i recenzentem prac statutowych.

Osiągnięcia organizacyjne i dydaktyczne:

Dr n med. Joanna Pancewicz jest członkiem towarzystw naukowych, była członkiem komitetów organizacyjnych sympozjów i konferencji naukowych. Zorganizowała Pracownię Hodowli Komórkowej w Zakładzie Klinicznej Biologii Molekularnej.

Habilitantka bierze aktywny udział w działalności dydaktycznej. Prowadzi zajęcia dydaktyczne z histologii i embriologii dla studentów Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. W Zakładzie Histologii i Embriologii jest koordynatorem do spraw Studentów English Division. Prowadzi również wykłady w Wyższej Szkole Medycznej w Białymstoku.

Dr Joanna Pancewicz była recenzentem prac magisterskich i promotorem pomocniczym w przewodach doktorskich. Prowadzi również wykłady i szkolenia w ramach towarzystw naukowych. Jest członkiem Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych. Jest autorem strony internetowej poświęconej szlakowi sygnałowemu Notch.

Podsumowując ocenę osiągnięcia naukowego, dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego stwierdzam, że dr n med. Joanna Pancewicz jest bardzo dobrym, dojrzałym naukowcem o wartościowym, oryginalnym i nowatorskim dorobku naukowym, jest również doświadczonym dydaktykiem i popularyzatorem nauki.

Habilitantka spełnia wszystkie wymagania ustawowe stawiane kandydatom do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego, dlatego też zwracam się do Pana Dziekana i Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z wnioskiem o wszczęcie kolejnego etapu postępowania w sprawie nadania dr n med. Joannie Pancewicz stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych, dyscyplinie biologia medyczna.



Prof. dr hab. n med. Andrzej Kemon