



Gdańsk, 30 lipca 2019

**Recenzja osiągnięcia naukowego, dorobku naukowego, a także osiągnięć dydaktycznych i organizacyjnych dr n. med. Joanny Pancewicz, kandydatki do stopnia doktora habilitowanego.**

Doktor nauk medycznych Joanna Pancewicz uzyskała dyplom doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej w roku 2007 w Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, na podstawie rozprawy pt. *Wykorzystanie metod molekularno-genetycznych do oceny wpływu leczenia lamiwudyną dzieci przewlekle zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV)*. W przedstawionej mi do oceny dokumentacji nie znalazłem wprawdzie kopii dyplomu doktorskiego Kandydatki, zakładam jednak, że decyzja Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów o powołaniu komisji habilitacyjnej dla Kandydatki jest równoznaczna ze stwierdzeniem, że wypełniła ona pierwszy, niezbędny warunek ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, wynikający z zapisu artykułu 16 ustęp 2 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki w związku z art. 179 ust. 2 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

**Ocena dorobku naukowego.**

Według dostarczonej dokumentacji, w szczególności analizy bibliometrycznej wykonanej przez Bibliotekę Główną UMB, Kandydatka jest w sumie (współ)autorką **12** publikacji pełnotekstowych w czasopismach z Listy Filadelfijskiej o całkowitym współczynniku oddziaływania **IF=53,536**, z których **9 to prace oryginalne, a 3 - poglądowe**, a także **5 prac** oryginalnych pełnotekstowych w czasopismach nieposiadających IF. Podsumowując, całkowity dorobek Kandydatki to **17** publikacji (w tym **11 oryginalnych i 4 poglądowe**). Publikacje te cytowane były **166** razy do daty złożenia dokumentacji, na podstawie której Kandydatka ubiega się o stopień doktora habilitowanego, a uzyskany indeks Hirscha wyniósł **8 (wg bazy Web of Science)**. Pięć publikacji spośród powyższych (w tym **4 oryginalne i 1 poglądowa**) weszło w skład omówionego poniżej osiągnięcia naukowego Kandydatki, mającego być podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego. Te prace mają sumaryczny **IF= 22,13**.

Poczyniona przeze mnie w dniu 29-07-19 kwerenda w bazie SCOPUS zwróciła w sumie **13** prac (domyślnie z Listy Filadelfijskiej), w których Kandydatka była (współ)autorką. 12 z tych publikacji powstało już po uzyskaniu przez Kandydatkę stopnia doktora nauk. Według tej bazy, prace Kandydatki cytowane były w sumie 194 razy (184 razy po odjęciu autocytowań). Świadczy to o pewnym, aczkolwiek niezbyt dużym, zainteresowaniu jakim cieszą się publikacje Kandydatki w środowisku naukowym.

Kandydatka uczestniczyła także czynnie (choć w dość skromnym wymiarze) w krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych, prezentując w sumie 12 doniesień konferencyjnych, z czego 5 na zjazdach międzynarodowych.

Podsumowane powyżej wskaźniki bibliometryczne charakteryzujące dorobek naukowy Kandydatki (w tym jego zdecydowanie znaczny wzrost po uzyskaniu stopnia doktora) są dość niskie, ale w mojej opinii wystarczające do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego.

Jeśli chodzi o zakres tematyczny zainteresowań naukowych Kandydatki, to możemy w nim zauważyć dwie główne linie. Pierwsza z nich to prace, które powstały przed lub około roku uzyskania przez Kandydatkę stopnia doktora. Prace te dotyczą mechanizmów interakcji wirusów hepatotropowych (HBV) z komórkami osób zarażonych oraz odległych efektów przerwania terapii lamiwudyną u dzieci z przewlekłym WZWB. Szczególnie ta ostatnia praca stała się podstawą rozprawy doktorskiej Kandydatki. Po doktoracie Kandydatka zajmowała się nadal zbliżoną tematyką (1 praca dotycząca epidemiologii zakażeń HCV w Polsce z roku 2011), a także modną obecnie tematyką pozyskiwania komórek macierzystych (praca dot. Uzyskiwania komórek macierzystych z błon płodowych (2013) – jednak zarówno po liczbie tych prac jak i samoocenie Kandydatki jej udziału w ich powstaniu (odpowiednio 20 i 15%) można się zorientować, że nie był to wiodący element naukowych poszukiwań Kandydatki.

Główną część dorobku naukowego Kandydatki stanowią publikacje dotyczące zaburzeń sygnalizacji wewnątrzkomórkowej w nowotworach, w szczególności w niedrobnokomórkowym raku płuc (NSCLC) i białaczce T-limfocytarnej dorosłych, którym poświęcone jest po 6 publikacji Kandydatki (w tym trzy prace wchodzące w osiągnięcie naukowe omówione poniżej). Głównym motywem badań Kandydatki dotyczących NSCLC była ocena udziału zaburzeń ekspresji cząsteczek sygnałowych/receptorowych Notch 1 i 2 w progresji tego nowotworu. Tematowi temu poświęcone jest jedna praca oryginalna i jedna poglądowa niewłączone do osiągnięcia, a także wspomniane 3 publikacje należące do osiągnięcia. Natomiast w tematyce patogenezy ludzkiej T-komórkowej białaczki dorosłych (ATL) Kandydatka zajęła się tematem udziału mutacji w genach Notch i FBXW7, a także rolą infekcji wirusem HTLV-1. W tym ostatnim przypadku szczególnie interesujące jest wykazanie istotnej roli wirusowego białka p30 w hamowaniu punktów kontrolnych podziałów komórkowych (checkpoints). Szkoda, że Kandydatka nie była pierwszą autorką tych prac (które powstały podczas jej po-doktorskiego pobytu w grupie prof. C. Nicot na Uniwersytecie Stanu Kansas (USA)); nie umniejsza to jednak znaczenia tych publikacji w dorobku Kandydatki. Podsumowując, widać w dorobku niewchodzącym w skład osiągnięcia naukowego Kandydatki pewną spójność i linię przewodnią; jest to ważne zwłaszcza ze względu na fakt, iż dorobek ten jest liczbowo stosunkowo niewielki

(12 prac) jak na osobę aspirującą do stopnia dr hab. Spójność naukowych zainteresowań Kandydatki potwierdza także wykaz doniesień konferencyjnych Kandydatki w którym, na 12 doniesień, 6 poświęconych jest sygnalizacji komórkowej (w tym Notch) w nowotworach. W mojej opinii także od strony merytorycznej dorobek Kandydatki poza osiągnięciem naukowym jest wystarczający.

### **Ocena osiągnięcia naukowego będącego proponowaną podstawą do nadania stopnia doktora habilitowanego**

Podstawowym obowiązkiem każdego kandydata do nadania stopnia doktora habilitowanego, wynikającym wprost z zapisu artykułu 16 ustęp 2 cytowanej wyżej ustawy jest wskazanie osiągnięcia naukowego, mającego być podstawą do nadania tegoż stopnia naukowego. Zgodnie z brzmieniem tego artykułu, taką podstawą ma być osiągnięcie naukowe „uzyskane po otrzymaniu stopnia doktora, stanowiące znaczny wkład autora w rozwój określonej dyscypliny naukowej lub artystycznej.” I dalej, osiągnięcie to „może stanowić: ... cykl publikacji powiązanych tematycznie”. **Proponowane przez Kandydatki osiągnięcie naukowe pt. „Ocena szlaku sygnałowego Notch w komórkach nowotworowych” spełnia obydwa powyższe warunki**, a także „warunek bibliometryczny” (jak wspomniano wyżej, całkowity IF włączonych do osiągnięcia prac to **22,13**). W czterech z pięciu prac włączonych do osiągnięcia (3 oryginalnych i poglądowej) Kandydatka była pierwszym autorem, natomiast w trzech (poglądowej i dwóch oryginalnych) była także autorem wiodącym (korespondującym). Trochę dziwi niewłączenie do osiągnięcia drugiej pracy poglądowej (Pancewicz and Nicot, „Current views on the role of Notch signaling and the pathogenesis of human leukemia”, BMC Cancer 2011, 11:502), która mieści się w tematyce osiągnięcia. Należy tu podkreślić, że część osiągnięcia naukowego dotycząca sygnalizacji Notch w białaczce T-limfocytowej dorosłych (ATL) to dwie oryginalne publikacje, z których pierwsza opublikowana w PNAS w roku 2010 powstała jeszcze podczas podoktorskiego pobytu Kandydatki w grupie prof. Nicota na University of Kansas (w tej pracy Kandydatka była pierwszą autorką, zaś prof. Nicot autorem wiodącym), natomiast druga opublikowana została w Journal of Hematology and Oncology w roku 2018. W tej drugiej publikacji Kandydatka była 4 autorem, zaś prof. C. Nicot autorem korespondującym; sama kandydatka opisała swój udział w jej powstaniu jako wykonanie części doświadczeń, zaś określiła jego wielkość na 40 %, co wydaje się wartością przesadzoną, jako że z oświadczeń zarówno trzech pozostałych autorek jak i autora wiodącego wynika, że wszystkie cztery autorki wykonywały swoje części badań, a więc ich udziały powinny być proporcjonalne. Uważam więc, że lepszym wyborem byłoby włączenie do osiągnięcia wspomnianej wyżej pracy poglądowej z BMC Cancer, a wyłączenie z niego omówionej wyżej pracy z JHC. Zwłaszcza, że nie do końca wiadomo w jaki sposób Kandydatka wykonała do tej pracy swoją część doświadczalną skoro w zespole prof. Nicot w Kansas pracowała w latach 2007-11, a publikacja ukazała się dopiero 7 lat później (2018); można sobie oczywiście wyobrazić, że Kandydatka wykonała swoje doświadczenia w trakcie pobytu w USA, po czym wyniki tych doświadczeń zostały „odłożone na półkę” na kilka lat i dopiero po dorobieniu

innych wyników całość została opublikowana, ale jest to dość niezwykle. Niezależnie od tych uwag warto podkreślić, że Kandydatka potrafiła utrzymać kontakt z University of Kansas, co pozytywnie świadczy o jej umiejętności naukowej współpracy.

Kandydatka stwierdza w autoreferacie, że hipoteza badawcza leżąca u podstaw prowadzonych przez nią badań, zakłada istotną rolę szlaku sygnałowania Notch w patogenezie wybranych chorób nowotworowych. Hipoteza ta jest poprawnie sformułowana, logicznie wynika z wcześniej opublikowanych prac na temat roli sygnałowania Notch w komórkach. Została też wystarczająco poprawnie zweryfikowana badaniami, których opis znalazł się w osiągnięciu naukowym. Problem w tym, że nie wiadomo, czy to kandydatka, czy jej ówczesny mentor prof. Nicot był autorem tej hipotezy; wprawdzie Kandydatka jest pierwszą autorką pierwszej pracy prof. Nicot na temat Notch w ATL, ale po jej wyjeździe z USA temat ten „pozostał” w laboratorium prof. Nicot gdzie był kontynuowany (kilka publikacji bez współautorstwa Kandydatki, a także 3 z jej współautorstwem). Wydaje się więc, że to nie Kandydatka „wymyśliła sobie” ten temat badań, a jedynie zrealizowała pomysł mentora. Jest to o tyle istotne, że habilitacja to świadectwo uzdolnienia, m.in. także do samodzielnego stawiania problemów naukowych i formułowania hipotez, następnie weryfikowanych przez habilitanta. Wydaje się, że tej umiejętności Kandydatce trochę zabrakło, chociaż należy przyznać, że rozszerzyła ona wyjściową obserwację roli Notch w ATL na inny nowotwór – niedrobnokomórkowego raka płuc; temu zagadnieniu poświęcone są trzy publikacje wchodzące w skład osiągnięcia w których Kandydatka była pierwszym i wiodącym autorem. Ich sumaryczny impact jest jednak stosunkowo niewielki (5,026) w porównaniu do dwóch prac o Notch w ATL (IF=17,104) i być może to zdecydowało o włączeniu tych dwóch ostatnich prac do osiągnięcia. Po prawdzie wydaje się, że pomysł badania Notch w ludzkiej białaczce T-limfocytowej dorosłych (ATL) nie jest także autorstwa prof. Nicot, gdyż pierwsze oparte na własnych wynikach sugestie odnośnie takiej możliwości przedstawili już Guan i wsp. (J Exp Med. 1996 May 1;183(5):2025-32.) a sugerowali je jeszcze wcześniej Yamaguchi i Takatsuki (Baillieres Clin Haematol. 1993 Dec;6(4):899-915). Tak więc prof. Nicot twórczo rozwinął idee poprzedników, a Kandydatka także twórczo rozwinęła ideę swojego mentora.

We włączonych do osiągnięcia publikacjach dotyczących roli Notch w ATL u ludzi wykazano istnienie nowych mutacji prowadzących do konstytutywnej aktywacji Notch, udział liganda Notch – JAG1 w patogenezie tej białaczki, a także – w mysim modelu – wykazano potencjalne znaczenie terapeutyczne zablokowania sygnalizacji Notch w nowotworze. Wyniki te są oryginalne i mają nie tylko znaczenie poznawcze, ale także wspomniane powyżej potencjalne znaczenie praktyczne.

Natomiast jeśli chodzi o znaczenie sygnalizacji Notch w rozwoju niedrobnokomórkowego raka płuc (NSCLC), autorce i jej współautorom udało się wykazać, że ekspresja genów ścieżki sygnałowej Notch jest różna w materiale pochodzącym z guza i w niezmienionej tkance płucnej. Ponadto, podobnie jak w ATL, zbadanie ekspresji ligandów Notch z rodziny JAG wykazało ich związek z patogenezą z tym, że w tkance nowotworowej ekspresja JAG 1 i JAG 2, a także innych ligandów Notch – DLL 1, DLL 4 i Hes 1 była niższa niż w zdrowych tkankach tych samych pacjentów; co ciekawe, wysoka ekspresja JAG 1 korelowała dodatnio ze

złym rokowaniem (skróceniem czasu przeżycia) chorych. Podobne wyniki dały badania Kandydatki dotyczące ekspresji Notch w czterech nieśmiertelnych liniach komórkowych wyprowadzonych z NSCLC. Świadczy to o złożoności udziału ścieżki Notch w zjawiskach komórkowych w nowotworach (tak litych jak i białaczkach) i autorzy słusznie mówią tu o deregulacji ścieżki Notch.

Nawiązaniem do dostępnych danych z literatury było założenie, że szlaki sygnałowania Notch i EGFR mogą współpracować w badanym typie nowotworu. W ciekawej pracy poglądowej włączonej do osiągnięcia Kandydatka podaje przekonujące argumenty na rzecz takiej możliwości. W autoreferacie Kandydatka wspomina o własnych badaniach mających to potwierdzać, ale nie przedstawia (choćby pobieżnie) ich wyników, co byłoby interesujące i dodało wartości osiągnięciu, nawet gdyby nie zostały one jeszcze opublikowane.

Podsumowując, pomimo pewnych wyrażonych powyżej zastrzeżeń, w mojej opinii proponowane osiągnięcie naukowe jest właściwie zatytułowanym, spójnym zbiorem publikacji, posiadającym cechy naukowej nowości i do pewnego stopnia potwierdzającym naukową samodzielność Kandydatki. **W mojej opinii jest ono wystarczającą podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego.**

#### **Omówienie działalności dydaktycznej i organizacyjnej**

Kandydatka jest doświadczonym dydaktykiem, uczącym w ramach seminariów (prelekcji) i ćwiczeń z histologii i embriologii studentów Wydziału Lekarskiego (a w wersji angielskiej także studentów Oddziału Anglojęzycznego tego Wydziału), oraz dla studentów stomatologii na tym samym Wydziale. Prowadzi także seminaria fakultatywne pt. Molekularne podstawy procesu nowotworzenia dla studentów I roku Wydziału Lekarskiego i Oddziału Anglojęzycznego UMB. Dodatkowo w Wyższej Szkole Medycznej w Białymstoku prowadzi wykłady na temat „Diagnostyka Molekularna Chorób Nowotworowych i Nienowotworowych” i inne.

Kandydatka jest promotorem pomocniczym w jednym trwającym przewodzie doktorskim, recenzowała dwie prace magisterskie i siedem projektów statutowych. W roku 2016 była członkinią Expert Panel in microRNA in thoracic oncology, jednak z autoreferatu (z którego pochodzi ta informacja) nie można się zorientować przez kogo ów panel był zorganizowany.

Kandydatka była kierownikiem 2 projektów naukowych finansowanych ze środków centralnych: Iuventus Plus (MNiSW) oraz Miniatura (NCN); uzyskane granty pozwoliły Kandydatce na zrealizowanie badań relacji między Notch i niedrobnokomórkowym rakiem płuc. Kierowała także trzema projektami poświęconymi tejże tematyce, a fundowanymi ze środków na działalność statutową macierzystej uczelni. Kandydatka była także wykonawcą w jednym projekcie NCN i aż 7 projektach statutowych UMB. Świadczy to o posiadaniu pewnych udokumentowanych umiejętności pozyskania środków na prowadzone badania naukowe, a więc o samodzielności badacza. Oczywiście, kilkuletni (2007-2011) i owocny pobyt naukowy na

University of Kansas w charakterze postdoctoral fellow, jednoznacznie dowodzi, że Kandydatka wypełniła też kolejne kryterium dotyczące odbycia długoterminowego stażu w zagranicznej instytucji naukowej.

Dr Pancewicz jest członkinią jednego towarzystwa naukowego (Polskie Towarzystwo Histochemików i Cytochemików, w którym pełni funkcję sekretarza zarządu Oddziału Białostockiego), a także Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych. Recenzowała kilkanaście publikacji dla czasopism *Molecular Cancer, Oncology Letters, Oncotarget, Lung Cancer, Cancer Biomarkers* i innych.

Uzyskała trzykrotnie indywidualną nagrodę naukową Rektora UMB. Dwie z nich były nagrodami za osiągnięcia naukowe, natomiast trzecia, co wydaje mi się dość niezwykle, była nagrodą za uzyskanie finansowania projektu Miniatura (wspomnianego wyżej).

Kandydatka brała udział w komitetach organizacyjnych trzech konferencji naukowych (w tym jednej międzynarodowej konferencji szkoleniowej (2nd Białystok – Essen Medical Summer School) i dwóch zjazdów Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików.

Uważam tę działalność dydaktyczną i organizacyjną za w zupełności wystarczającą.

**Konkludując, na podstawie oceny osiągnięcia naukowego, pozostałego dorobku naukowego Kandydatki, a także jej działalności dydaktycznej i organizacyjnej uważam, że dr n. med. Joanna Pancewicz spełnia wymagane kryteria dla uzyskania stopnia doktora habilitowanego zgodnie z obowiązującą Ustawą (cyt. na wstępie). Dlatego zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie dr n. med. Joanny Pancewicz do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.**

Z poważaniem,

  
KIEROWNIK  
Katedry i Zakładu Fizjopatologii  
prof. dr hab. Jacek M. Witkowski