

**ZAKŁAD PATOMORFOLOGII NOWOTWORÓW
CENTRUM ONKOLOGII
ODDZIAŁ W KRAKOWIE**

*Kierownik
prof. dr hab. med. Janusz Ryś*

*Adres: ul. Garncarska 11
31-115 Kraków
tel/fax: (12)- 421 20 98*

Kraków 2014-08-25

**OCENA
DOROBKU NAUKOWO-DYDAKTYCZNEGO I WYCHOWAWCZEGO
dr n. med. Joanny Reszeć
z Zakładu Patomorfologii Lekarskiej
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku**

Dr n. med. Joanna Reszeć ukończyła studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej (obecnie Uniwersytetu Medycznego) w Białymstoku w roku 1991 i po odbyciu stażu podyplomowego rozpoczęła pracę w Zakładzie Patomorfologii Klinicznej, początkowo na stanowisku asystenta (2002-2011), a następnie adiunkta (od roku 2011). W tym czasie uzyskała tytuł doktora nauk medycznych (2007) oraz tytuł specjalisty patomorfologa (rok 2011).

Publikacje Kandydatki do roku 2007 obejmują 21 oryginalnych prac naukowych, w tym 7 pozycji w których była pierwszym autorem oraz 7 kolejnych artykułów, w których dr Reszeć była drugim lub trzecim autorem. Dorobek naukowy z tego okresu uzupełniają dwie prace poglądowe oraz 27 doniesień zjazdowych.

Łączy wartość współczynników oddziaływania wspomnianych wyżej doniesień naukowych z okresu poprzedzającego uzyskanie stopnia doktora nauk medycznych wynosi odpowiednio: IF =7,804, indeks KBN/MNiSW = 105. Do wspomnianej listy prac należy doliczyć doniesienia w suplementach czasopisma *Rocz Acad Med. Białymst* 2004 oraz *Klinika Oczna* 2004 (łączy indeks MNiSW = 40)

W pierwszych latach działalność naukowa Kandydatki koncentrowała się na badaniu zjawiska programowanej śmierci komórek nerwu wzrokowego w przebiegu jaskry bolesnej. Autorka wykazała m.in. że, w przeciwieństwie do zmian pourazowych, zmianom neurodegeneracyjnym nerwu wzrokowego wywołanym wysokim ciśnieniem wewnątrzgałkowym towarzyszy znamieny wzrost ekspresji proapoptotycznych białek: Bax i Bak. (*Rocz Akad Med. Białyst* 2004, *Klin Oczna* 2004).

W następnych doniesieniach Autorka przedstawiła wyniki własnych badań dotyczących roli apoptozy w rozwoju zmian dysplastycznych nabłonka jamy ustnej oraz złośliwych rozrostów nabłonka wybranych narządów. Wykazała m.in. związek pomiędzy zahamowaniem procesów apoptozy (wzrost ekspresji antyapoptotycznego białka Bcl-2 i rozwojem zmian dysplastycznych w nabłonku jamy ustnej (*Pol J Pathol* 2002), a także zależność pomiędzy nasileniem apoptozy a zaawansowaniem raka płaskonabłonkowego jamy ustnej i obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (*Pol J Pathol* 2003) oraz zależność pomiędzy ekspresją anty-apoptotycznego białka BCL2 w komórkach raka sutka i brakiem przerzutów do węzłów chłonnych pachy (*Folia Morphol Warsz* 2004). Podobnej zależności nie stwierdziła badając ekspresję białek Bak i Bax w komórkach raka jelita (brak korelacji pomiędzy ekspresją wspomnianych białek a stanem pierwszej stacji węzłów chłonnych) (*Ann N Y Acad Sci* 2004). Przedmiotem oceny znaczenia wybranych markerów proliferacji i apoptozy w powstawaniu innych nowotworów głowy i szyi, były kolejne oryginalne doniesienia Autorki (*Ann N Y Acad Sci* 2003, *Ann N Y Acad Sci* 2004).

Dalsza działalność naukowa Kandydatki koncentrowała się na badaniu roli infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV (*Int J Mol Med*. 2005). Autorka udowodniła, że wbrew panującym uprzednio poglądom, rozwój brodawczaków płaskonabłonkowych spojówki i powieki gałki ocznej nie wykazuje związku z infekcją wirusem HPV; może natomiast wynikać z zaburzeń ekspresji genu *P53* oraz z zachwiania równowagi pomiędzy aktywnością proliferacyjną nabłonka i odsetkiem komórek podlegających zjawisku kontrolowanej śmierci. Zwieńczeniem prac naukowo-badawczych przeprowadzonych w latach 2002 – 2007 była rozprawa doktorska pt „Występowanie wirusa brodawczaka ludzkiego, mutacji genu *P53* oraz ocena ekspresji markerów apoptozy i proliferacji w łagodnych i złośliwych nowotworach spojówki i powieki gałki ocznej” oraz opublikowana po jej zakończeniu oryginalna praca z tego tematu w czasopiśmie *Folia Histochem Cytobiol* 2010.

Swoje pasje naukowe Dr Joanna Reszeć kontynuowała również po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. **Od roku 2008** Kandydatka ogłosiła drukiem 7 oryginalnych prac naukowych, w kolejnych pięciu była jednym ze współautorów. Dorobek naukowy Kandydatki po uzyskaniu stopnia naukowego doktora nauk medycznych uzupełniają dwie prace kazuistyczne, jeden rozdział w podręczniku oraz 13 doniesień zjazdowych. Łąca wartość współczynników oddziaływania wspomnianych wyżej doniesień naukowych z okresu po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych wynosi odpowiednio: IF = 11,848, indeks KBN/MNiSW = 202.

Tematyka wspomnianych prac oryginalnych obejmuje ocenę znaczenia nacieków z komórek limfocytarnych i procesów neoangiogenezy w wybranych nowotworach złośliwych, w szczególności w czerniaku gałki ocznej (*J Cytol Histol* 2013), a także w zmianach nienowotworowych (tętniaki aorty) (*Folia Histochem Cytobiol* 2012) oraz badania markerów komórek śródbłonna i aktywności proliferacyjnej (Ki67) w naczyniakach z komórek brzegowych (*Folia Histochem Cytobiol* 2012).

Ukoronowaniem aktywności naukowo-badawczej Kandydatki w latach 2008 – 2014 był cykl sześciu doniesień naukowych dotyczących ekspresji czynnika niedotlenienia (HIF1 α) w nowotworach ośrodkowego układu nerwowego pochodzenia astrocytarnego i oponiakach oraz neuropatii jaskrowej a także związku tego czynnika z obecnością komórek tucznych i nadekspresją białkowego produktu genu *HER2* oraz aktywnością białek odpowiedzialnych za programowaną śmierć komórek” (**IF 8,047, MNiSW 115**). Doniesienia te są wynikiem dobrze zaplanowanego cyklu badań laboratoryjnych, stanowiących odpowiedź na konkretne zapotrzebowania kliniczne, przeprowadzonych w sposób kompleksowy i stanowiących odrębną całość. Na ich podstawie można wysunąć szereg wniosków, które poszerzają naszą wiedzę zarówno w odniesieniu do karcinogenezy nowotworów OUN jak i zmian degeneracyjnych w komórkach nerwu wzrokowego.

Wybór przedmiotu wspomnianych badań jest jak najbardziej słuszny, zarówno z morfologicznego jak i klinicznego punktu widzenia. Guzy mózgu pochodzenia astrocytarnego oraz oponiaki to dwie największe grupy nowotworów pierwotnych ośrodkowego układu nerwowego, spośród nich najczęstszy jest glejak zarodkowy; złośliwy nowotwór, w którym średni czas przeżycia chorych nie przekracza 1 roku. Nie mniej problemów klinicznych nastroczają oponiaki atypowe i anaplastyczne, które cechują się wysokim odsetkiem nawrotów, a w przypadku oponiaków anaplastycznych średni czas przeżycia jest jedynie nieco dłuższy od przeżycia chorych na glejaki zarodkowe. Spośród biologicznych markerów związanych z powstawaniem oponiaków badania czynnika HIF1 α należą do wyjątków. Jest to rzecz całkowicie niezrozumiała w świetle faktu, że białko HIF1 α pełniące rolę czynnika transkrypcyjnego dla wielu genów odpowiedzialnych za syntezę czynników wzrostu i ich receptorów, cytokin, hormonów oraz enzymów odpowiedzialnych za trawienie elementów podścieliska jest przedmiotem zainteresowania wielu badaczy. W piśmiennictwie naukowym można bez trudu napotkać liczne doniesienia na temat roli białka HIF1 α w karcinogenezie raka jelita grubego, sutka, nerki, czy płuc. W przeciwieństwie do wymienionych nowotworów, rola białkowego produktu genu *HIF1 α* w nowotworach OUN nie jest do końca poznana. Niektóre badania wskazują, że gen ten bierze udział w progresji histologicznej

złośliwości glejaków, co wyraża się m.in. tym glejaki anaplastyczne z ekspresją HIF1 mogą mieć przebieg kliniczny podobny do glejaków zarodkowych. Dowodów na to dostarczają badania własne Kandydatki. Wykazała Ona, że ekspresja białka HIF1 α koreluje ze stopniem złośliwości (*grade*) zarówno glejaków jak i oponiaków (*Int J Neurosci* 2013). W materiale Autorki dodatnia reakcja na obecność białka HIF1 α była obecna we wszystkich przypadkach wznów miejscowych oraz we wszystkich guzach które uległy progresji do nowotworów o wyższym stopniu złośliwości. Badania nad rolą białka HIF1 α w karcinogenezie złośliwych guzów OUN dr Reszeć rozszerzyła o jednoczesną analizę innych czynników współuczestniczących w promocji neovaskulogenezy w łożysku guza nowotworowego, przede wszystkim komórek tucznych. Badania własne Kandydatki wskazują na niekorzystne rokowanie w przypadku tych oponiaków, w których utkaniu stwierdza się nacieki z mastocytów (*Folia Histochem Cytobiol* 2012) oraz na powiązanie obecności komórek tucznych z ekspresją czynnika HIF1 α oraz obecnością obrzęku podścieliska w otoczeniu guza (*peritumoral brain edema – PTBE*) (*Int J Neurosci* 2013). Przedstawione wyniki badań laboratoryjnych Kandydatki mają wyraźne implikacje kliniczne.

Najprawdopodobniej w najbliższej przyszłości nabiorą praktycznego znaczenia również inne obserwacje Kandydatki, które zostały ujawnione przy okazji badania aktywacji genu *HIF1 α* związanej z zaburzeniami genetycznymi, takimi jak utrata funkcji genu supresorowego *P53* oraz amplifikacji genów z rodziny *EGFR*. Dr Joanna Reszeć wykazała, że rola nadekspresji genu *HER2/neu* może być zależna od postaci histologicznej glejaków. W glejakach astrocytarnych (gwiazdki anaplastyczne oraz powstające na ich bazie wtórne glejaki zarodkowe) nadekspresja receptora HER2 jest wczesnym zjawiskiem w procesie karcinogenezy i dlatego blokowanie tego receptora może być wykorzystane przy planowaniu tzw. leczenia celowanego. Przeciwnie, w przypadku pierwotnych glejaków zarodkowych odsetek guzów z nadekspresją genu *HER2* jest niewielki (*Med Sci Monit* 2011), co praktycznie wyklucza zastosowanie leczenia przy użyciu humanizowanych przeciwciał stosowanych przeciwko temu receptorowi.

Zainteresowania naukowe Kandydatki nie ograniczają się do badania guzów mózgu ale dotyczą również innych zagadnień związanych z patologią OUN. Dotyczy to w szczególności badań nad nerwem wzrokowym i jego rolą w powstawaniu jaskry. W przebiegu jaskry dochodzi do zaniku włókien nerwowych i komórek zwojowych siatkówki. Patogeneza tych zmian nie jest ostatecznie rozstrzygnięta (nie tłumaczy jej wyłącznie wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego), natomiast znana jest kaskada zmian patologicznych, które są skutkiem

nasilenia procesów apoptozy. Kandydatka w swoich badaniach potwierdziła udział zjawisk związanych z apoptozą w powstawaniu jaskry dokonanej bolesnej wyrażający się wzrostem ekspresji kaspazy-3 i receptora Fas w błonach komórkowych aksonów nerwu wzrokowego i w komórkach zwojowych siatkówki (*Med Sci Monit 2008*). Stwierdziła dodatkowo, w tych samych komórkach (blisko w połowie przypadków jaskry bolesnej dokonanej) ekspresję HIF1 α .

Przedłożony do recenzji Autoreferat wraz z wykazem publikacji i doniesień naukowych dowodzi ogromnej wiedzy Kandydatki, Jej zdolności dydaktycznych i organizacyjnych. Pani Dr Reszeć uczestniczyła w realizacji licznych projektów badawczych; w pięciu z nich była kierownikiem. W ramach działalności dydaktycznej Dr Reszeć prowadzi wykłady, zajęcia seminaryjne i ćwiczenia z zakresu patomorfologii ze studentami Wydziału Lekarskiego UM w Białymstoku, w tym ze studentami anglojęzycznymi. Jest koordynatorem i współautorem programu nauczania patomorfologii dla studentów anglojęzycznych. Jest również opiekunem Studenckiego Koła Naukowego oraz rezydentów specjalizujących się z zakresu patomorfologii.

Podsumowując, dotychczasowy dorobek naukowy dr med. Joanny Reszeć spełnia kryteria określone przez Ustawę o Tytule i Stopniach Naukowych. Biorąc to pod uwagę wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie dr n. med. Joanny Reszeć do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego. Wniosek ten kieruję w przeświadczeniu, że całokształt dotychczasowej działalności Kandydatki jasno wskazuje, że jest Ona badaczem doświadczonym i wnikliwym, w pełni zasługującym na uzyskanie statusu samodzielnego pracownika nauki.

Z wyrazami głębokiego szacunku

KIEROWNIK
Zakładu Patomorfologii Nowotworów

Prof. dr hab. med. Janusz Ryś