



instytut biologii doświadczalnej
im. Marceliego Nenckiego PAN

*Widzi
11.12.2020
[Signature]*

Dr hab. Katarzyna Piwocka, Profesor Instytutu Nenckiego PAN
Kierownik Pracowni Cytometrii
Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
Warszawa
e-mail: k.piwocka@nencki.edu.pl

Warszawa, 06.12.2020

OCENA

osiągnięcia naukowego, aktywności naukowej, dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego oraz współpracy z otoczeniem społeczno-gospodarczym Pani dr Małgorzaty Firczuk w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

1. Sylwetka habilitantki

Pani dr Małgorzata Firczuk ukończyła studia magisterskie, uzyskując w 2002 roku tytuł magistra biotechnologii na Międzyuczelnianym Wydziale Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku, a w roku 2003 stopień magistra farmacji na Wydziale Farmacji Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku. Stopień doktora nauk biologicznych przyznany przez Instytut Biochemii i Biofizyki PAN uzyskała w 2007 roku (pracę wykonano w Międzynarodowym Instytucie Biologii Molekularnej i Komórkowej, promotorem był prof. Matthias Bochtler). Od 2007 kontynuowała pracę w laboratorium prof. Bochtlera, już jako postdok. Od 2009 roku zatrudniona jest jako adiunkt w Zakładzie Immunologii na Wydziale Lekarskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, kolejno jako uczestnik dwóch staży podoktorskich finansowanych z programu FNP Team oraz 7 Programu Ramowego EU BASTION. Od 2016 roku pracuje w tej samej jednostce, już jako kierownik własnych projektów badawczych i nieformalny lider zespołu. W latach 2013 i 2017 odbyła dwa krótkie staże, w Klinice Neurologii, Neuropsychologii, Morfologii i Ruchu na Uniwersytecie w Weronie (2 tygodnie) oraz w Laboratorium Hematologii Molekularnej Centrum Inżynierii Genetycznej i Biotechnologii w Trieście (6 tygodni).

Dr Firczuk jest w sumie współautorką 26 prac eksperymentalnych (21 ukazało się po uzyskaniu stopnia doktora), oraz 6 prac przeglądowych (5 po uzyskaniu stopnia doktora), opublikowanych w czasopiśmie z listy JCR. Sumaryczny Impact Factor tych prac wynosi 170,627 (po doktoracie – 136,502), a sumaryczna liczba punktów MNiSW to 1403 (w tym po doktoracie – 1275). Prace te były cytowane 910 razy, z wyłączeniem autocytowań. Index Hirsha wynosi 14 (według Web of Science), co jest bardzo dobrym osiągnięciem na tym etapie rozwoju.

2. Ocena osiągnięcia naukowego „Identyfikacja i badanie mechanizmów działania nowych terapii prooksydacyjnych w modelach przedklinicznych nowotworów” oraz aktywności naukowej dr Małgorzaty Firczuk

Na osiągnięcie naukowe dr Małgorzaty Firczuk składa się 6 oryginalnych prac eksperymentalnych opublikowanych w recenzowanych czasopiśmie o międzynarodowym zasięgu, o współczynnikach IF od

2,662 do 7,793, oraz dwie angielskojęzyczne prace przeglądowe opublikowane w recenzowanych czasopismach o IF 3,520 i 6,508. Łączny IF tych prac wynosi 40,235. Wszystkie prace eksperymentalne są cytowane, co świadczy o tym, że zostały dostrzeżone w środowisku i jest dowodem na ich znaczenie i wartość naukową, a najczęściej cytowane prace to: Firczuk i wsp. Cell Death Dis 2013 – 37 razy oraz praca z 2016 roku - Trzeciecka i wsp. – 25 razy.

Wszystkie przedstawione prace są wieloautorskie. W jednej pracy eksperymentalnej oraz obu przeglądowych dr Firczuk jest pierwszą autorką. Natomiast w pięciu kolejnych publikacjach pełni rolę autora korespondującego. W dwóch pracach jednak jej udział jest równorzędny z prof. J. Gołębem a w kolejnej dodatkowo dzieli także funkcję autora korespondującego (informacji tych nie zamieszczono w dokumentacji). Tym bardziej szkoda, że mimo, iż obecne wytyczne nie wymagają konieczności przedstawiania oświadczeń współautorów, a tylko sugerują taką opcję, takowych nie przedstawiono dla wybranych czterech współautorów (w tym drugiego autora wiodącego/korespondującego). Ułatwiłoby to recenzentowi precyzyjne określenie udziału habilitantki w powstanie prac. Na podstawie opisów przedstawionych przez dr Firczuk, jej udział w powstawaniu hipotezy i koncepcji badań, ich realizację a także opublikowanie jest bezsprzeczny.

Osiągnięcie naukowe obejmuje publikacje bardzo spójne tematycznie, opisujące wyniki prac dotyczących badań nad nowymi celami molekularnymi oraz mechanizmami terapii prooksydacyjnych w nowotworach. Tematyka jest bardzo aktualna i istotna dla opracowywania nowych lub skuteczniejszych strategii i terapii przeciwnowotworowych. Swoje badania habilitantka prowadziła kilkutorowo, określając trzy główne cele badawcze. Z jednej strony postawiła sobie za cel zrozumienie mechanizmów cytoprotekcyjnych ograniczających skuteczność terapii fotodynamicznej – jednej z zatwierdzonych klinicznie i stosowanych już terapii prooksydacyjnych, i tu skupiła się na roli białka opiekuńczego Grp78 oraz procesu autofagii. Te badania prowadzone były w układach *in vitro* na ustalonych liniach nowotworowych różnych typów guzów litych, w tym raka prostaty i raka płuca oraz *in vivo* w badaniach przedklinicznych w mysich modelach syngenicznych i ksenogenicznych, i wykazały protekcyjne znaczenie białka Grp78 oraz autofagii. Zahamowanie lub ich selektywna eliminacja zwiększała efektywność terapii fotodynamicznej, sugerując potencjalny mechanizm poprawiający skuteczność tej terapii. Szczególnie interesująca jest obserwacja, że selektywna degradacja białka Grp78 za pomocą EGF-SubA w połączeniu z PDT wywoływała synergistyczny efekt zarówno w komórkach wrażliwych, jak i opornych na klasyczną apoptozę. Nie obserwowano też typowej dla apoptozy aktywacji kaspaz, natomiast silnym efektem cytotoksycznym towarzyszyła masyczna wakuolizacja, sugerując inny typ śmierci komórkowej w odpowiedzi na testowaną terapię łączoną.

W kolejnym etapie habilitantka podjęła trud poszukiwania nowych celów molekularnych i nowych związków o potencjale terapeutycznym, uderzających w systemy antyoksydacyjne. W tych badaniach wykorzystwała swój warsztat badawczy zdobyty w czasie studiów doktoranckich, realizowanych w Laboratorium Biologii Strukturalnej IBMiK oraz rozwinęła współpracę z Instytutem Chemii Organicznej PAN. Zaprojektowała i oczyściła nowy, drobnocząsteczkowy związek SK053, który następnie poddano modyfikacjom, uzyskując formę biotynylowaną (SK-bio) oraz nieaktywny analog pozbawiony centrum elektrofilowego (SK-in). Otrzymane związki poddano szerokim badaniom dotyczącym identyfikacji białek docelowych oraz mechanizmu ich działania, z wykorzystaniem metod *in silico* (modelowanie), metod biochemii białek oraz *in vitro* z wykorzystaniem linii komórkowych. Badania wykazały, że celem molekularnym związku SK053 są peroksyredoksyny 1-4 (PRDX) a efektem wiązania jest hamowanie ich aktywności i wzrost poziomu reaktywnych form tlenu RFT prowadząc do efektów cytotoksycznych. Habilitantka przeprowadziła także wstępne badania wpływu na proliferację i apoptozę, wskazując, że

badane przez nią peroksyredoksyny mogą stanowić nowe cele w terapii komórki ludzkiego chłoniaka Burkitta-Raji.

Ostatni etap poświęcony był dogłębniejszemu zbadaniu homeostazy redoks i roli enzymów antyoksydacyjnych jako potencjalnych celów w terapii nowotworów wywodzących się z limfocytów B. Ta obszerna część to już bardzo wyraźnie zaznaczona tematyka własnych badań dr Firczuk. Biorąc pod uwagę zarówno wysoką nieskuteczność obecnych terapii (10-30% w zależności od podtypu), jak i szczególnie dużą wrażliwość na związki o działaniu prooksydacyjnym, podjęte prace mają istotne znaczenie i potencjał. W badaniach tych postawiono i zweryfikowano nowatorskie hipotezy a dużo uwagi poświęcono nowym potencjalnym schematom terapii. Część prac prowadzono w modelach mysich wykorzystywanych w badaniach przedklinicznych, w tym w opracowanym przez habilitantkę modelu *in vivo/ex vivo*, w którym zbadano także wpływ mikrośrodowiska szpiku kostnego na skuteczność terapii. Badania *in vitro* na ustalonych liniach komórkowych z udziałem komórek podścieliska szpiku prowadzono też wcześniej. Ta część badań bardzo mnie zainteresowała i uważam ją za szczególnie wartościową i istotną, ze względu na ochronne działanie komórek podścieliska obserwowane w wielu typach terapii przeciwbiałaczkowych, powodując ich nieskuteczność. W przypadku kombinacji związków stosowanych w badaniach habilitantki, wykazały one synergistyczną skuteczność także w obecności komórek zrębu, co dobrze rokuje dla ich potencjału terapeutycznego. Dodatkowo dr Firczuk wykazała, że enzymy antyoksydacyjne układu tioredoksyny pełnią funkcje ochronne i przyczyniają się do rozwoju choroby. Co ważne, ich zahamowanie dawało efekt przeciwbiałaczkowy, obserwowany także w przypadku podtypów o złych rokowaniach. Zaproponowana przez habilitantkę strategia terapeutyczna oparta o synergistyczne połączenie inhibitorów tioredoksyny i L-askorbinianu do leczenia nowotworów wywodzących się z limfocytów B została objęta europejskim patentem. Pozostaje tylko życzyć habilitantce zastosowania w przyszłości tej strategii w klinice.

W swojej pracy dr Firczuk stosowała różnorodne podejścia badawcze – od badań dotyczących projektowania inhibitorów, analizy strukturalnej, badań nad białkami, analizy szlaków przekazywania sygnałów, ekspresji i aktywności białek, po badania *in vitro* na ustalonych liniach komórkowych w układach mono- i ko-kultur, aż po różne modele mysie *in vivo* pozwalające na ocenę klinicznego potencjału. W efekcie pozwoliło to habilitantce uzyskać dość bogaty i wielowymiarowy obraz działania i skuteczności proponowanych przez nią podejść terapeutycznych.

Najważniejsze elementy każdej z części swojego osiągnięcia dr Firczuk podsumowała w autoreferacie. Nie będę ich powtarzać w niniejszej recenzji. Chciałabym jedynie stwierdzić, że po lekturze publikacji włączonych do osiągnięcia całkowicie zgadzam się z wnioskami i podsumowaniem przedstawionymi przez habilitantkę. Przeczytałam te prace z wielkim zainteresowaniem a dużą przyjemnością było śledzenie rozwoju i krystalizowania się własnej tematyki badawczej dr Firczuk. Chciałabym podkreślić, że wszystkie prace charakteryzuje wysoki poziom naukowy, a opisane wyniki (nota bene przedstawione w sposób potwierdzający wysokiej klasy warsztat badawczy) znacząco poszerzają naszą wiedzę i stanowią realny wkład w badania nad nowoczesnymi strategiami terapeutycznymi w leczeniu nowotworów. Oprócz opublikowania w uznanych czasopismach, potwierdzają to cytowania oraz zaproszenia na wykłady i ustne prezentacje. Otrzymane wyniki stanowią też podstawę do dalszych badań, co dr Firczuk podkreśla w swoim autoreferacie. Osiągnięcie naukowe habilitantki oceniam więc bardzo wysoko.

Oprócz prac włączonych do osiągnięcia naukowego, dr Firczuk przed uzyskaniem stopnia doktora opublikowała 5 prac eksperymentalnych oraz 1 przeglądową, a dorobek po uzyskaniu stopnia doktora, to 21 prac eksperymentalnych i 4 prace przeglądowe. Wszystkie zostały opublikowane w czasopismach z listy JCR o znacznej renomie i międzynarodowym zasięgu. Sumaryczny IF wszystkich publikacji wynosi 170,627,



liczba cytowań (bez autocytowań) 910 a indeks H -14. To bardzo dobry dorobek, wskazujący na intensywny rozwój naukowy habilitantki. Dr. Firczuk jest także współautorką rozdziałów w monografiach naukowych i podręcznikach. W sumie, jest współautorką czterech rozdziałów w podręczniku „Immunologia” (PWN 2013) oraz jednego rozdziału w książce „Resistance to Photodynamic Therapy in Cancer” (Springer, 2015). Szczególnie doceniam wkład w powstanie polskojęzycznego podręcznika Immunologia, które stanowi cenne kompendium wiedzy dla uczniów i studentów.

Oprócz publikacji oryginalnych, dr Firczuk wygłosiła prezentacje ustne na trzech konferencjach międzynarodowych, prezentowała także wyniki w postaci plakatów na licznych konferencjach międzynarodowych. Na Zjeździe Międzynarodowego Towarzystwa Terapii Fotodynamicznej otrzymała nagrodę za najlepszy plakat.

Dr Małgorzata Firczuk uczestniczy aktualnie w pracach pięciu projektów finansowanych w ramach konkursów. W trzech z nich pełni funkcje lidera grupy badawczej (grant MNiSW, konkurs Regionalna Inicjatywa Doskonałości) lub kierownika projektu (granty NCN Sonata Bis i Opus), a w kolejnym (NCN Preludium) pełni rolę opiekuna doktoranta. Tematyka tych projektów dotyczy już własnej tematyki badawczej dr Firczuk. Oprócz tego, jest wykonawcą w grantie NCN Opus. Liczna jest także lista grantów i projektów już ukończonych. Można wyróżnić wśród nich takie, w których wnioskodawczyni pełniła rolę kierownika (dwa granty Iuventus Plus MNiSW, oraz projekt MNiSW na badania własne), dwukrotnie była opiekunem Grantu Diamentowego MNiSW, oraz wykonawcą w grantie Innotech NCBiR i kilku projektach MNiSW na badania własne. Część aktywności naukowej i organizatorskiej dotyczyła udziału w programach europejskich lub innych programach międzynarodowych, takich jak program STREAM, EU Horyzont 2020 (jako koordynator pakietu roboczego i merytoryczny strony internetowej), program BASTION (FP7-REGPOT) (wykonawca, doświadczony badacz) oraz FNP TEAM współfinansowany w ramach funduszy EU (postdok). Projekty te zostały już zakończone.

Podsumowując, aktywność i skuteczność na polu zdobywania funduszy na badania oraz uczestnictwie w projektach oceniam bardzo wysoko. Wyraźnie widać samodzielną aktywność dr Firczuk na tym polu oraz zdolność do zdobywania finansowania na realizację własnej tematyki badawczej.

Stosunkowo niewielka jest mobilność habilitantki i jej aktywność w zakresie odbytych staży naukowych w innych jednostkach, zarówno krajowych jak i zagranicznych. Wprawdzie habilitantka związana była z kilkoma instytucjami, jednak w ciągu swojej kariery odbyła tylko dwa bardzo krótkie (6 i 2 tygodnie) staże zagraniczne. Nie było to jednak przeszkodą w jej rozwoju naukowym. Brak wyjazdów kompensują aktywne współprace z ośrodkami zagranicznymi i polskimi, nawiązane przez dr Firczuk już w ramach realizacji samodzielnych badań. Część tych współprac zaowocowała już wspólnymi publikacjami i projektami. Także odbyte staże, mimo, że krótkie, zakończyły się trwającą współpracą.

Ekspertyzę habilitantki doceniają redaktorzy czasopism. Dr Firczuk jest aktywna jako recenzent międzynarodowych czasopism. W sumie zrecenzowała ponad 20 manuskryptów złożonych w redakcjach czasopism z obszaru biologii nowotworów, biologii medycznej, immunologii i innych. Działa też w ramach trzech krajowych i międzynarodowych towarzystw naukowych. Nie zauważyłam natomiast aktywności w zespołach oceniających i zespołach eksperckich. Myślę, że wiedza i doświadczenie będą coraz bardziej wykorzystywane w środowisku poprzez jej rozpoznawalność i uczestnictwo w działalności tych gremiów.

Pani Małgorzata Firczuk jest aktywnym dydaktykiem i bardzo doceniam Jej działalność na tym polu. Pełni rolę formalnego opiekuna dwóch projektów doktoranckich (NCN Preludium) oraz rolę promotora pomocniczego w jednym przewodzie doktorskim. Zdobyla także umiejętności kierownicze jako opiekun 7-osobowego zespołu młodych badaczy, opiekuje się magistrantami, była promotorem pomocniczym a obecnie promotorem prac magisterskich. To niezwykle ważne i istotne umiejętności, które pomogą w



przyszłości w zarządzaniu własnym zespołem. Ponadto jest zaangażowana w prowadzenie seminariów z immunologii oraz pełni rolę opiekuna koła studenckiego przy Zakładzie Immunologii, co wiąże się z wprowadzaniem do pracy naukowej, pomocą w zdobywaniu finansowania oraz pomocy w realizacji projektów. Dużym sukcesem jest zdobycie Diamentowych Grantów przez dwójkę studentów pracujących pod opieką dr Firczuk. W ramach projektu STREAM habilitantka współorganizowała także warsztaty z cytometrii przepływowej. Obecnie dr Firczuk nie jest zaangażowana w formalne konsorcja, ale należy docenić to, iż prowadzi współpracę z licznymi ośrodkami badawczymi. Te współpracy w dużej mierze nawiązała sama, i zaowocowały już wspólnymi publikacjami.

Działalność popularyzatorska jest niewielka. Dotyczyła organizacji, nadzoru merytorycznego i współredagowania tekstów popularnonaukowych publikowanych na stronie projektu STREAM, wywiadu w audycji „Weekendowy poranek” dotyczącej krycia Noblistów z dziedziny medycyny, przyznanej za odkrycie punktów kontrolnych układu odpornościowego oraz prowadzenia spotkania z dziećmi dotyczącego zawodu lekarza i zdrowego trybu życia. Tę część aktywności zawodowej oceniam nieco słabiej. W mojej ocenie szersze popularyzowanie nauki i jej odkryć, wartości wiedzy naukowej oraz istotności bazowania na wiedzy jest istotnym elementem działalności naukowca na tym etapie kariery. To ważna aktywność, i niezwykle istotna społecznie, a na naukowcach ciąży duża odpowiedzialność za popularyzację wiedzy i uświadamianie jej znaczenia.

Doktor Firczuk ma więc duże doświadczenie jako dydaktyk. Nie mam też wątpliwości, że będzie w stanie prowadzić zespół i kształcić młodych naukowców. Ufam, że w przyszłości znajdzie też czas na popularyzację nauki.

3. Współpraca z otoczeniem społeczno-gospodarczym

Oprócz działalności stricte naukowej, dr Firczuk uczestniczyła także w projektach realizowanych razem z jednostkami sektora R&D: Były to projekt NCBiR: Innotechnik we współpracy z BTM Mazowsze oraz projekt Polnor we współpracy z firmą Pure Biologics. Oba te projekty mieściły się w zakresie badań nad zastosowaniem immunoterapii nowotworów.

Dr Firczuk jest także współautorką patentu europejskiego przyznanego w 2019 roku (EP3181118): „Synergistyczne połączenie inhibitorów układu tioredoksyny i L-askorbinianu do leczenia nowotworów wywodzących się z limfocytów B”. Patent ten jest efektem wyników badań prowadzonych przez dr Firczuk.

4. Wniosek końcowy

Podsumowując, całe osiągnięcie habilitacyjne przedłożone przez dr Małgorzatę Firczuk oceniam bardzo wysoko. Opublikowane prace reprezentują wysoki poziom naukowy i przyczyniły się do ważkich odkryć w obszarze, którym zajmuje się habilitantka.

Biorąc pod uwagę jakość osiągnięcia naukowego zaprezentowanego przez dr Małgorzatę Firczuk, Jej dorobek naukowy, oraz pozostałą aktywność, stwierdzam, że spełnia ona wszystkie wymagania stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego, w brzmieniu określonym w art. 219 ust. 5 z Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668, ze zm.). W związku z powyższym, wnioskuję do Rady Dyscyplin Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o nadanie dr Małgorzacie Firczuk stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.