

KATEDRA I ZAKŁAD TOKSYKOLOGII
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY
UNIwersYTET MEDYCZNY W LUBLINIE
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jarosław Dudka
20-950 Lublin, ul. Jaczewskiego 8b, tel. +48 81448 74 00

Prof. dr hab. n. med. Jarosław Dudka

Lublin, dnia 6 sierpnia 2024 r.

OCENA

całości kształtu dorobku naukowego, ze szczególnym uwzględnieniem osiągnięcia naukowego - cyklu 5 publikacji, stanowiącego podstawę nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne, pt.:

Znaczenie stresu oksydacyjnego w patogenezie zróżnicowanego raka tarczycy: poszukiwanie nowych biomarkerów angioinwazji

dr n. med. Angeliki Buczyńskiej

z Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku

I. Podstawa prawna sporządzenia recenzji

Na podstawie art. 221, ust. 5 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r., poz. 742 ze zmianami), decyzją Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z dnia 5 czerwca 2024r. (UCHWAŁA NR 25/2024) zostałem powołany na recenzenta w przewodzie habilitacyjnym **dr n. med. Angeliki Buczyńskiej** w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Niniejsza ocena została opracowana na podstawie dokumentacji otrzymanej od Pani Prof. Iriny Kowalskiej, Dziekan Kolegium Nauk Medycznych, w dniu 10 czerwca 2024 r.

Zgodnie z art. 219 ust. 1 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.2020.85) stopień doktora habilitowanego nadaje się osobie, która:

- 1) posiada stopień doktora;
- 2) posiada w dorobku osiągnięcia naukowe albo artystyczne, stanowiące znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny, w tym co najmniej:
 - a) 1 monografię naukową wydaną przez wydawnictwo, które w roku opublikowania monografii w ostatecznej formie było ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. a, lub

b) 1 cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie naukowych lub w recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych, które w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. b, lub

c) 1 zrealizowane oryginalne osiągnięcie projektowe, konstrukcyjne, technologiczne lub artystyczne;

3) wykazuje się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

II. Podstawowe informacje o rozwoju naukowym i zawodowym Kandydatki

Pani dr n. med. **Angelika Buczyńska** w 2022 r. otrzymała stopień naukowy doktora nauk w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne, nadany uchwałą Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, na podstawie wyróżnionej rozprawy doktorskiej pt. *„Badania potencjalnych biomarkerów biochemicznych zaburzających szlaki metaboliczne w trisomii 21 pary chromosomów”*.

W 2019 r. Kandydatka uzyskała tytuł zawodowy magistra analityki medycznej. Przed uzyskaniem stopnia doktora opublikowała 6 oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych i 4 prace poglądowe (łącznie IF opublikowanych prac wynosił 46,462 (MEiN: 1220)). Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora opublikowała 17 prac, w tym 9 prac oryginalnych i 8 prac poglądowych. Sumaryczna wartość IF opublikowanych prac w całym dorobku wynosi 130,4, a MEiN – 3480 pkt; liczba cytowań 146; Indeks Hirscha = 6.

Kandydatka w 2019 r. przez niespełna 2 miesiące pracowała w Medycznym Laboratorium Diagnostycznym Analmed. Od 2019 roku pracuje w Centrum Badań Klinicznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Równocześnie od 2022 roku pracuje w Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku.

III. Ocena osiągnięcia naukowego w rozumieniu art. 219 ust. 1 pkt. 2b ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe stanowi 5 artykułów opublikowanych w latach 2021-2024 o łącznej punktacji IF: 25,4 i punktacji MEiN: 660, powiązanych ze sobą tematycznie. Wiodącymi zagadnieniami cyklu było znaczenie stresu oksydacyjnego w patogenezie zróżnicowanego raka tarczycy oraz poszukiwanie nowych markerów angioinwazji.

W mojej ocenie Autorce nie udało się precyzyjnie uchwycić w tytule istoty badań składających się na cykl publikacji. Uważam, że na podstawie tych badań trudno odpowiedzieć na pytanie - w czym przejawia się znaczenie stresu oksydacyjnego w patomechanizmie zróżnicowanego raka tarczycy. Nigdzie nie wybrzmiewa - jaki patomechanizm zależny od stresu oksydacyjnego udało się odkryć Autorce? Mało przekonujące jest również stwierdzenie zawarte w tytule cyklu o poszukiwaniu markerów angioinwazji, ponieważ nie badano markerów angioinwazji tylko markery stresu oksydacyjnego i ich korelacje z angioinwazją.

W pierwszej publikacji Autorka analizowała wpływ leczenia następczą terapią radiojodem (RAI) na stres oksydacyjny u 55 pacjentów z nowotworami zróżnicowanymi tarczycy (DTC). Wykazała, że w surowicy krwi pacjentów z DTC mediana stężenia MDA – jednego z markerów stresu oksydacyjnego - jest dwukrotnie wyższa niż u zdrowych osobników (grupa kontrolna, n=20). U pacjentów z DTC wartość ta była wyższa jeszcze o 30 %, 3 dni od podania terapii RAI, a po 12 miesiącach była niższa o 30% od poziomu mediany u zdrowych osobników. Ponadto w Autoreferacie Kandydatka stwierdza, że wzrost stresu oksydacyjnego korelował z parametrami biochemicznymi związanymi z gospodarką lipidową u pacjentów z DTC. Poza tym wynikiem badań Autorka nie próbuje interpretować znaczenia tych korelacji, a w samej publikacji również odnosi się do tego zagadnienia bardzo lakonicznie.

Wyniki tej pracy potwierdzają wcześniejsze badania innych autorów i tym samym stanowią pewien wkład w rozwój wiedzy w tym obszarze, jednak analiza merytorycznej wartości tych badań w kontekście osiągnięć Kandydatki wskazuje na umiarkowany poziom tego osiągnięcia.

Po pierwsze praca nie jest nowatorska. Sama Kandydatka w pierwszym akapicie „Dyskusji” podała odniesienia literaturowe wskazujące, iż wcześniej inni autorzy opublikowali badania o podobnych założeniach – wpływie RAI na stres oksydacyjny u pacjentów z DTC, a nawet próbę łagodzenia tego stresu za pomocą powszechnie stosowanych antyoksydantów.

Po drugie praca ta nie odpowiada na zadeklarowane - w tytule cyklu i celu badań zawartym w Autoreferacie - poznanie jaki patomechanizm zależny od stresu oksydacyjnego udało się odkryć Autorce.

Z pomniejszych uwag/wątpliwości warto podkreślić:

- W dyskusji pracy zabrakło szerszej analizy przyczyn wywoływania stresu oksydacyjnego w terapii RAI. Autorka ograniczyła się jedynie do aspektu związanego z promieniowaniem jonizującym J¹³¹.

- Jakie „analizy wydają się sugerować, że pomimo początkowego zwiększenia obciążenia oksydacyjnego występującego po terapii RAI, w dalszym etapie obserwacji dochodzi do wzmożenia mechanizmów obronnych, co w rezultacie prowadzi do obniżenia stresu oksydacyjnego w perspektywie długoterminowej”? Jest to zdanie z Autoreferatu, z fragmentu ogólnego wprowadzenia do cyklu publikacji. Brak numeracji stron uniemożliwia jednak bardziej precyzyjne wskazanie fragmentu tego tekstu.

W drugiej pracy Kandydatka badała związek między stresem oksydacyjnym a kwalifikacją do leczenia RAI u pacjentów z PTC. Zgodnie z Autoreferatem, celem poszukiwania markerów przesiewowych, które umożliwiałyby identyfikację pacjentów z DTC, a szczególnie z PTC oraz współistniejącą angioinwazją, Autorka podaje, że skupiła się na analizie użyteczności klinicznej oznaczania stężenia szeregu markerów stresu oksydacyjnego w procesie kwalifikacji pacjentów z PTC do leczenia RAI na podstawie ryzyka progresji. Do badań włączono 60 pacjentów z PTC, zakwalifikowanych do leczenia RAI (grupa badana) oraz 25 pacjentów z PTC o bardzo niskim ryzyku progresji choroby nowotworowej, którzy nie byli zakwalifikowani do terapii RAI (grupa odniesienia). Na podstawie oceny krzywych ROC i pola pod krzywą

AUC, Autorka stwierdza, że markery związane ze stresem oksydacyjnym: TAC, FAXO, TOS, SIRT1, p53 oraz NF-κB mogą stanowić dodatkowe kryteria wskazujące na potrzebę zastosowania leczenia RAI u pacjentów z PTC. Praca ma wysoki poziom merytoryczny. Dyskusja przeprowadzona jest bardzo logicznie, rzeczowo, ale równocześnie skrupulatnie i odwołuje się do ważnych pozycji literaturowych w omawianym temacie. Kandydatka w Autoreferacie wyciąga jednak wnioski mało zrozumiałe. Jeżeli markery stresu oksydacyjnego **mogą** stanowić dodatkowe kryteria wskazujące na potrzebę leczenia RAI, rozumiem, że dodatkowe - oprócz cech angioinwazji, to w jaki sposób ulepsza to kwalifikację do leczenia. Jeżeli „wzorcem”, do którego korelowano parametry stresu oksydacyjnego, była angioinwazja w tkance nowotworowej, to czy nowe rozwiązanie kliniczne ma polegać na ocenianiu angioinwazji oraz dodatkowo markerów stresu oksydacyjnego, które korelują z angioinwazją? Wydaje się to mało postępowe.

Wreszcie, w artykule, w którym angioinwazja jest podstawą kwalifikowania pacjentów do grup badawczych, nie podano w jaki sposób oceniana jest angioinwazja w tkance nowotworowej.

W kolejnej, trzeciej publikacji Autorka skupiła się na ocenie klinicznego znaczenia markerów stresu oksydacyjnego jako wskaźników angioinwazji i wystąpienia przerzutów u pacjentów z PTC. Wszyscy pacjenci przeszli zabieg tyreoidektomii. Grupę badaną stanowiło 56 pacjentów z angioinwazją i przerzutami, natomiast grupę odniesienia stanowiło 24 pacjentów z bardzo dobrą prognozą kliniczną niewykazujących cech angioinwazji i przerzutów. W surowicy krwi oprócz podstawowych parametrów biochemicznych i markerów funkcji tarczycy oznaczono kilkanaście parametrów związanych z powstawaniem stresu oksydacyjnego, w tym kilka markerów świadczących o istnieniu stresu oksydacyjnego. Jak podaje Autorka, „głównym celem badań było dokładniejsze zrozumienie roli angioinwazji, a szczególnie stresu oksydacyjnego jako kluczowych cech prognostycznych w kontekście postępowania klinicznego z PTC.” Czy uzyskane wyniki badań: obniżenie stężenia TAC i SIRT3 oraz istotnie wyższe stężenie DNA/RNA OSDP i MDA w grupie badanej pozwoliło rzeczywiście na dokładniejsze zrozumienie roli angioinwazji jako kluczowej cechy prognostycznej? Gdyby parametry stresu korelowano nie tylko z angioinwazją ale z czasem wznowy choroby, czasem przeżycia, itp., to postawiony cel zostałby osiągnięty.

Dalej Autorka wnioskuje: „Wyniki tych badań sugerują, że stężenie obwodowych markerów stresu oksydacyjnego **mogą** stanowić przydatny wskaźnik angioinwazji i przerzutów u pacjentów z PTC, gdzie DNA/RNA OSDP i SIRT3 wykazały najwyższą wartość przesiewową.” Wydaje się, że wnioskowanie jest zbyt śmiałe, ponieważ znamienność różnic dla tych parametrów między grupami badanymi i odniesienia dla oznaczeń AUC był w niemal wszystkich przypadkach jedynie na poziomie $p < 0,05$.

W Autoreferacie, w opisie do czwartej publikacji, Autorka podaje, że koncentrowała się na analizie patogenezy PTC i skupiła się na roli angioinwazji jako kluczowego czynnika prognostycznego, istotnego dla precyzyjnego planowania terapii. Głównym celem badania było wyznaczenie potencjalnych biomarkerów w surowicy, w tym 8-OHdG oraz markerów stresu oksydacyjnego (TOC, TAC) i sortiliny, jako wskaźników angioinwazji w przypadku PCT. Badanie jest w swojej koncepcji bardzo podobne do poprzedniego – grupę badawczą stanowiło

50 pacjentów z PCT z angioinwazją, a grupę odniesienia 30 pacjentów z PTC o cechach niskiego ryzyka progresji choroby nowotworowej, bez cech angioinwazji, czy przerzutowania. Autorka stwierdziła, że w grupie badanej stężenie 8-OHdG i sortiliny jest podwyższone, a TAC obniżone w porównaniu do grupy odniesienia, a także, że wykorzystanie panelu regresji logistycznej, łączącego TAC, 8-OHdG i sortilinę umożliwiło skuteczne rozróżnienie obecności angioinwazji, co potwierdziło wysokie AUC równe 0,963. Jest to wartościowe spostrzeżenie pod warunkiem, że zastosowanie panelu wyeliminuje potrzebę oceny angioinwazji w materiale pooperacyjnym. Jeżeli nie, to można podnosić podobne uwagi jak do artykułu drugiego. Wreszcie mając na uwadze, iż Autorka w tej pracy koncentrowała się na analizie patogenezy, warto postawić pytanie co nowego w tym zagadnieniu udało się wyjaśnić?

Ostatni – piąty artykuł jest pracą przeglądową. Autorka podaje, że „w celu zidentyfikowania kolejnych odpowiednich markerów angioinwazji w PTC, przeprowadziła przegląd dostępnych danych naukowych oraz literatury a poprzez selekcję i analizę dostępnych badań oceniła kliniczne znaczenie oraz potencjalne zastosowanie markerów w przewidywaniu angioinwazji oraz wspieraniu podejmowania decyzji terapeutycznych.” Z tej oceny wynika, że na podstawie istotnych korelacji między wieloma różnymi markerami a angioinwazją będzie można traktować niektóre z tych markerów jako czynniki rokownicze, a także będą one mogły stanowić podstawę do opracowania strategii terapeutycznych. Wydaje się to możliwe o ile stężenia tych markerów zostanie skorelowane z czasem remisji, czasem przeżycia, itp. Ogólnie można stwierdzić, że publikacja jest napisana bardzo klarownie a wnioskowanie jest bardzo ostrożne i wyważone.

Podsumowanie publikacji cyklu

W Autoreferacie po omówieniu wszystkich publikacji cyklu, w podsumowaniu swojego osiągnięcia Autorka podaje jednym zdaniem, że „prezentowane wyniki badań stanowią istotny wkład w rozwój naukowy dziedziny endokrynologii skupiając się na rozwinięciu wiedzy na temat złożonych aspektów patogenezy DTC/PTC.” Nie podaje natomiast istoty rezultatów badań przedstawionych w publikacjach II-IV, a więc powiązania stresu oksydacyjnego z mechanizmem patogenezy/angiogenezy i wyjaśnienia jak zastosować w praktyce ulepszenie terapii w oparciu o uzyskane wyniki.

Należy zgodzić się, że zaprezentowane wyniki stanowią potwierdzenie wcześniejszych badań innych autorów, a przez to stanowią pewien wkład w rozwój naukowy tego obszaru wiedzy. Jednak w odniesieniu do kwestii patogenezy/patomechanizmu, podnoszonej już przeze mnie w pierwszym akapicie tego rozdziału w odniesieniu do tytułu cyklu, trudno wskazać jaki patomechanizm udało się odkryć Autorce. W takich badaniach jakie zostały przeprowadzone, analiza korelacji nie pozwala na stwierdzenie powiązania przyczynowo-skutkowego. Korelacja nie wyjaśnia bowiem charakteru zgodności liniowej, a jedynie ocenia jego intensywność, w tym przypadku między parametrami stresu oksydacyjnego surowicy a angioinwazją w tkance nowotworowej. Mimo, że istnieją doniesienia innych autorów na powiązanie przyczynowo-skutkowe między stresem oksydacyjnym a angiogenezą, nie można takiego wniosku wyciągnąć na podstawie badań przedstawionych w publikacjach cyklu.

Pozostając przy kwestii wykorzystania markerów stresu oksydacyjnego jako wskaźnika angioinwazji, Autorka nie podaje planu postępowania klinicznego z wykorzystaniem tych markerów, stwierdzając jedynie, że dzięki zidentyfikowaniu przydatnych markerów angioinwazji (w domyśle markerów stresu oksydacyjnego silnie korelujących z angioinwazją) Jej badania mogą przyczynić się do poprawy diagnostyki i oceny ryzyka progresji choroby nowotworowej u pacjentów z PTC. Autorka wnioskuje zatem, że wyniki tych badań **mają** znaczenie zarówno naukowe jak i kliniczne. Znowu, wypada się zgodzić, iż wyniki badań mają znaczenie poznawcze, naukowe, natomiast trudno jest mi dostrzec na podstawie przedstawionego opisu ważne znaczenie kliniczne. U pacjentów po biopsji, z diagnozą raka usuwa się tarczycę i w tym materiale oceniana jest angioinwazja za pomocą badań histopatologicznych. A zatem angioinwazję wykonuje się dodatkowo przy okazji oceny histopatologicznej usuniętego nowotworu. W jaki sposób markery stresu oksydacyjnego silnie skorelowane z angioinwazją mogą przynieść korzyść pacjentowi w kwalifikacji do terapii? Planowanie terapii oparte wyłącznie na markerach stresu oksydacyjnego (silnie skorelowanych z angioinwazją) zawsze będzie obarczone większym ryzykiem błędu niż postępowanie kliniczne oparte na samej angioinwazji ocenianej w materiale pooperacyjnym. Taki kompromis można brać pod uwagę tylko wtedy, gdy ocena markerów stresu oksydacyjnego w surowicy mogłaby zastąpić w pewnych przypadkach usunięcie tarczycy z nowotworem, a z informacji jakiej uzyskałem od klinicystów, tyroidektomię przeprowadza się nie tylko u pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem tarczycy, ale również z podejrzeniem raka tarczycy.

Wreszcie trudno oprzeć się wrażeniu, że wyniki badań zostały podzielone w sposób sztuczny w rezultacie czego liczba publikacji wzrosła. Publikacje I-IV mają bowiem bardzo podobny układ. W każdej z nich badany jest marker/markery stresu oksydacyjnego i porównywane między grupą – badaną (pacjenci z angioinwazją) i grupą odniesienia (pacjenci bez angioinwazji). Na wszystkie badania jest ta sama zgoda Komisji Bioetycznej. Czy zatem każde z tych badań zostało wykonane na materiale od tych samych pacjentów? Jeśli tak, to dlaczego w publikacjach II-IV występują różne liczebności pacjentów w grupach badanych i grupach odniesienia.

Warto wspomnieć o kilku nieścisłościach, ponieważ zdolność precyzji wypowiedzi jest świadectwem dojrzałości naukowej.

1. W Autoreferacie, w opisie do pierwszego artykułu: „, Moim indywidualnym wkładem w powstanie tej pracy było stworzenie koncepcji projektu oraz wyznaczenie odpowiedniej metodologii badawczej.”
- Powinno być „metodyki badań”, ponieważ „metodologia” to nauka o metodach badań naukowych.
2. W trzecim artykule brakuje bardziej szczegółowego opisu oceny angioinwazji. Podano jedynie, że oceniano ją histopatologicznie. W drugim artykule nie podano takiej informacji wcale. Czy to oznacza, że ocena była wykonana wyłącznie w oparciu o H+E?
3. W opisie do trzeciego artykułu, w pierwszym zdaniu dotyczącym wyników badań: „stężenie TAC oraz SIRT3 w surowicy były istotnie obniżone (wszystkie parametry) u pacjentów z PTC manifestujących angioinwazję i przerzuty (grupa badana) w porównaniu do grupy odniesienia.”

- Gdyby porównanie dotyczyło tej samej grupy pacjentów w różnym czasie, to można napisać, że stężenia były obniżone, ale jeżeli porównujemy dwie różne grupy pacjentów, to powinniśmy pisać „istotnie niższe”.
- 4. W Autoreferacie: „Analiza dostępnych danych literaturowych sugeruje wzrost markerów stresu oksydacyjnego w tkance tarczycowej...”
 - W nomenklaturze histologicznej nie ma tkanki tarczycowej.
- 5. W Autoreferacie, w opisie do publikacji IV: „Głównym celem badania było wyznaczenie potencjalnych biomarkerów w surowicy, w tym 8-OHdG oraz markerów stresu oksydacyjnego (TOC, TAC) i sortiliny.”
 - Z kontekstu zdania wynika, że 8-OHdG nie jest markerem stresu oksydacyjnego, a jest to przecież marker oksydacyjnych uszkodzeń RNA/DNA.
- 6. W Autoreferacie we wstępie do cyklu prac Autorka podaje: „W kolejnych badaniach kontynuowałam analizę profilowania białek związanych z procesem angioinwazji w PTC, takich jak 8-hydrokso-2-deoksiguanozyna (8-OHdG) jako marker uszkodzenia oksydacyjnego DNA oraz sartiliny.”
 - 8-OHdG nie jest białkiem!

Oceniając udział Kandydatki w publikacjach cyklu należy stwierdzić, że Jej rola była wiodąca. We wszystkich artykułach była pierwszym i równocześnie korespondencyjnym autorem, a jej indywidualny wkład w powstanie pierwszych czterech prac polegał na: stworzeniu koncepcji projektu, określeniu celu badań, opracowaniu metodyki i zaplanowaniu eksperymentów, wykonaniu oznaczeń oraz ocena statystyczna uzyskanych wyników badań i przygotowanie manuskryptu. Również wiodąca rolę odegrała w pracy przeglądowej.

Podsumowując, po szczegółowym zapoznaniu się z Autoreferatem i publikacjami stanowiącymi cykl powiązanych tematycznie artykułów, pt. „Znaczenie stresu oksydacyjnego w patogenezie zróżnicowanego raka tarczycy: poszukiwanie nowych biomarkerów angioinwazji.”, w mojej ocenie można postawić do tytułu cyklu dwa zastrzeżenia: 1. Badania nie dotyczyły patogenezy raka tarczycy, i na ich podstawie nie wiemy, jakie ma znaczenie stres oksydacyjny w patogenezie. Wiemy jedynie, że jest i koreluje z angioinwazją, co nie wskazuje jeszcze na zależność przyczynowo-skutkową. 2. W żadnej z czterech prac Autorka nie poszukiwała nowych markerów angioinwazji. Wydaje się, że intencją Autorki było poszukiwanie nowych markerów (głównie związanych ze stresem oksydacyjnym) silnie korelujących z angioinwazją. Rzutuje to również na zasadność wykorzystania klinicznego markerów silnie skorelowanych z angioinwazją – czy uda się zastąpić nimi ocenę angioinwazji w tkance nowotworowej, a tym samym uniknąć operacyjnego usunięcia tarczycy u niektórych pacjentów – wydaje się, że nie byłoby to racjonalne.

Aby uznać za spełnione kryterium cyklu publikacji musi ono stanowić osiągnięcie naukowe stanowiące znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny. Artykuły w czasopiśmie naukowych same w sobie nie są osiągnięciami naukowymi. W mojej ocenie na osiągnięcie Kandydatki związane z cyklem publikacji składają się przede wszystkim wyniki badań, stanowiące istotny wkład w rozwój dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu i stanowią zachętę do dalszych badań, których rezultaty być może będą miały znaczenie kliniczne. W

ocenie osiągnięcia naukowego Kandydatki oprócz wyników badań bierze się również pod uwagę wyciągnięte na ich podstawie wnioski. Moim zdaniem najwięcej uwag do Kandydatki dotyczy właśnie słabej precyzji i klarowności oraz lakoniczności opisu swoich osiągnięć w Autoreferacie oraz przypisywaniu własnym wynikom badań znacznie wyższego znaczenia niż rzeczywiście posiadają, a także sugerowanie zastosowania swoich osiągnięć w praktyce klinicznej, co jeszcze jest przedwczesne. Warto mieć również na uwadze, że cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych powinien odpowiadać – jeśli chodzi o wartość naukową – rozprawie habilitacyjnej w dotychczasowym jej rozumieniu.

Biorąc pod uwagę powyższe uważam, że przedłożone do oceny osiągnięcie stanowi jedynie minimum w uznaniu cyklu publikacji za osiągnięcie o znaczącym wkładzie w rozwój dyscypliny „nauki medyczne”.

IV. Inne osiągnięcia naukowe

Ustawa wskazuje, że stopień doktora habilitowanego nadaje się osobie, która m.in. posiada w dorobku osiągnięcia naukowe albo artystyczne, stanowiące znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny, co oznacza, że Kandydat musi przedstawić, co najmniej dwa osiągnięcia naukowe, w tym jedno, np. cykl powiązanych tematycznie publikacji. Kandydatka poza Autoreferatem i wykazem prac cyklu, przedłożyła „Wybrane Publikacje z Dorobku Naukowego” oraz „Wykaz Osiągnięć Naukowych”. Jednak w dokumencie dedykowanym osiągnięciom przedstawione są jedynie aktywności naukowe: wykaz publikacji, rozdziały w monografiach, rola i udział w projektach badawczych, wystąpienia plenarne i prezentacje plakatowe, wykaz staży i kursów oraz dane naukometyczne. Opisu dodatkowych osiągnięć naukowych Kandydatki można się jednak doszukać w Autoreferacie w punkcie 7. poświęconym innym, ważnym dla wnioskodawcy, informacjom dotyczącym jego kariery zawodowej, zamiast w punkcie 4. poświęconemu osiągnięciom naukowym.

W punkcie 7. Autoreferatu Kandydatka scharakteryzowała profil merytoryczny 14 publikacji Jej współautorstwa, opublikowanych w renomowanych czasopismach naukowych, w których w 4 jest pierwszym autorem. Dziesięć z tych publikacji zostało zamieszczonych w omawianym powyżej przedłożonym do oceny dokumencie Wybrane Publikacje z Dorobku Naukowego.

Wśród tych prac część z nich koncentrowała się na przeanalizowaniu roli metforminy w leczeniu przeciwnowotworowym, przeanalizowano w nich potencjalne korzyści wynikające z jej zastosowania jako interwencji antyoksydacyjnej i leku przeciwnowotworowego w leczeniu DTC/PTC; Dane literaturowe sugerują, że metformina może być obiecującą podstawą terapii wspomagającej w leczeniu różnych chorób, ze względu na jej zdolność do modyfikowania cech stresu oksydacyjnego i regulowania różnych szlaków metabolicznych, takich jak metabolizm lipidów, syntezę hormonów oraz reakcje immunologiczne. W rezultacie, te właściwości czynią metforminę atrakcyjnym lekiem o potencjalnych właściwościach protekcyjnych, co stanowi przedmiot aktualnego badania klinicznego koordynowanego przez Kandydatkę.

W innej pracy przeglądowej Kandydatka przeanalizowała literaturę dotyczącą klinicznej użyteczności inhibitorów dipeptydylo-peptydazy-IV (DPP-IV) i kofaktora koenzymu sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2) w potencjalnym leczeniu PTC. Przeprowadzony przegląd

literatury, obejmujący analizę wykorzystania inhibitorów DPP-IV i SGLT2 w kontekście PTC, dostarczył dogłębnego zrozumienia mechanizmów ich działania, dzięki temu umożliwił Kandydatce sformułowanie hipotez do uzyskanego grantu badawczego MINIATURA 7.

W kolejnej pracy przeglądowej i oryginalnej Kandydatka poszukiwała sygnatur miRNA użytecznych w diagnostyce przesiewowej PTC. W rezultacie badań uzyskała kombinację czterech miRNA (miR-152-3p, miR-221-3p, miR-551b-3p i miR-7-5p) wykazującą użyteczność diagnostyczną. Swoje badania kontynuowała również w tematyce wpływu zastosowanej terapii RAI na narząd rodny kobiety, co pozwoliło na potwierdzenie obniżenia parametrów funkcjonalnej rezerwy jajnikowej u kobiet poddających się terapii RAI. Ponadto uczestniczyła w kontynuacji badań nad zgłębianiem patogenezy DTC, czego efektem jest praca przeglądowa, gdzie podkreślono, iż dalsza analiza znaczenia stresu oksydacyjnego w patogenezie DTC może skutkować wyznaczeniem nowych targetów medycznych. Poza tematyką raka tarczycy w swojej działalności naukowej Kandydatka prowadzi badania również w pokrewnych działach tyreologicznych, gdzie razem z zespołem badawczym poddaje ocenie parametry płodności u pacjentek z Hashimoto.

W kolejnej pracy celem badań było ocena różnic w czynnikach ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z gruczolakami nadnerczy wykazującym łagodne autonomiczne wydzielanie kortyzolu (MACS) w porównaniu z nieczynnym guzem nadnerczy (NFAT). W badaniu stwierdzono, że czynniki zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego mogą występować w przypadku MACS.

W innej pracy przeglądowej Autorka wraz ze współautorami wskazała wiele nowych potencjalnych markerów, a szczególnie potwierdzono znaczenie stresu oksydacyjnego w potencjalnej diagnostyce orbitopatii na podstawie dostępnych danych literaturowych. Kandydatka brała także udział w opublikowanych badaniach prowadzonych nad poznaniem patogenezy cukrzycy, w których potwierdzono, że pacjenci z cukrzycą mają istotnie inne profile metaboliczne w cieczy wodnistej oka i surowicy w porównaniu z osobami bez cukrzycy, poddającymi się operacji zaćmy. To sugeruje potencjalną rolę metabolomiki w zrozumieniu patofizjologii cukrzycy i jej wpływu na procesy metaboliczne w oku.

W opublikowanych pracach nad zaburzeniami metabolicznymi brała również udział w badaniach nad zrozumieniem patogenezy zespołu policystycznych jajników. Wykazano w nich, iż adipocytarne białko wiążące kwasy tłuszczowe (A-FABP) jest adipokina, która może być powiązana z otyłością brzuszną niezależnie od homeostazy hormonów tarczycy u pacjentek z tym zespołem. W pokrewnej tematyce badań nad zaburzeniami metabolicznymi również uczestniczyła w badaniach prowadzonych nad brunatną tkanką tłuszczową (BAT) w czasie ekspozycji na zimno. Wykazano w nich, że osoby z wykrywalną aktywnością BAT charakteryzowały się wyższym spożyciem białka i tłuszczu zwierzęcego oraz większą masą mięśniową.

Ogólnie można stwierdzić, że powyższe prace mają wysoki poziom merytoryczny, zostały opublikowane w renomowanych czasopismach naukowych i stanowią istotny wkład w rozwoju

nauk medycznych. Problematiczna jest jednak ocena roli Kandydatki w tych pracach ponieważ Kandydatka nie przedstawiła jaki był Jej udział w ich powstaniu. Mimo to, opierając się na pewnych założeniach, że pierwszy autor jest liderem, należy stwierdzić, że: na 10 prac zamieszczonych w dokumentacji „Wybrane Publikacje z Dorobku Naukowego” opublikowanych w latach 2021-2024 tylko w 3 artykułach Kandydatka była pierwszym autorem i były to prace przeglądowe. W ogóle 6 prac w tym wykazie było pracami przeglądowymi, a w czterech pracach oryginalnych Kandydatka była 5-7 autorem na 8-15 autorów. Prace poglądowe stanowią zebrane aktualne kompendium wiedzy na poszczególne tematy, dlatego bardziej adekwatne byłoby określenie ich jako prace przeglądowe. Nie są to bowiem prace w których autorzy stawiają nowe tezy/poglądy i dyskutują o nich na tle dostępnej literatury. Mając powyższe na uwadze stwierdzam, że kryterium dodatkowego osiągnięcia naukowego zostało spełnione w minimalnym stopniu.

V. Ocena aktywności naukowej, o której mowa w art. 219 ust. 1 pkt 3 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce

Kolejnym – ostatnim warunkiem nadania stopnia doktora habilitowanego jest wykazywanie się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej. Kandydatka wykazuje dużą aktywność naukową o czym świadczy liczba publikacji oraz zaangażowanie w realizację projektów badawczych. Część z nich była realizowana we współpracy z uniwersytetami/instytucjami naukowymi:

1. **School of Agriculture and Food System, The University of Melbourne, Parkville z Australii**, czego efektem jest praca pt. „Altered Metabolome of Lipids and Amino Acids Species: A Source of Early Signature Biomarkers of T2DM”, opublikowana w **Journal of Clinical Medicine** w 2020r.
2. **Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie**, którego wyniki zostały opublikowane w pracy pt. „Identification and subsequent validation of transcriptomic signature associated with metabolic status in endometrial cancer”. **Scientific Reports** w 2023r.
3. **Politechnika Białostocka** - czego efektem są 4 wielośrodkowe prace naukowe.

Ponadto poza uniwersytetami/instytucjami naukowymi Kandydatka uczestniczyła również w badaniu wielośrodkowym prowadzonym we współpracy z **Warsaw Genomics**, którego wyniki zostały opublikowane w czasopiśmie **Cancers** w 2022r. pt. „Expression Profile and Diagnostic Significance of MicroRNAs in Papillary Thyroid Cancer”.

Należy zatem przyjąć, że kryterium dotyczące realizowania aktywności naukowej w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej zostało w pełni spełnione.

Wykaz pozostałej aktywności naukowej

Publikacje oraz wystąpienia zjazdowe

Kandydatka jest drugim autorem w dwóch rozdziałach monograficznych traktujących o terapii celowanej w zróżnicowanym raku tarczycy oraz zespole Downa (artykuł przeglądowy). Wyłączając publikacje cyklu, Kandydatka jest współautorem 22 publikacji, w tym w 9 jest pierwszym autorem. Większość z nich jest poświęcona stresowi oksydacyjnemu i nowotworom, najczęściej rakowi tarczycy. W sumie zaprezentowała 9 doniesień naukowych podczas wystąpień plenarnych i była współautorem w 10 prezentacjach plakatowych.

Wykaz osiągnięć projektowych

Kandydatka była zaangażowana w dwa badania komercyjne – w jednym jako koordynator, w drugim odpowiadała za nadzór merytoryczny. Ponadto była współkierownikiem w dwóch badaniach statutowych i kierownikiem w jednym projekcie statutowym. Jest głównym badaczem w granie NCN MINIATURA 7. Koordynuje dwa niekomercyjne badania kliniczne w ramach grantów Agencji Badań Medycznych. Jest koordynatorem komercyjnego badania klinicznego finansowanego przez firmę Novo Nordisk, prowadzonego na terenie całej Europy. Jest wykonawcą oraz współtwórcą opisów 8 zadań badawczych w ramach projektu IDUB-11 odbywającego się na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku oraz wykonawcą 23 prac statutowych w macierzystej uczelni. Wskazuje to na dużą aktywność naukową w tym obszarze.

Wykaz staży

Kandydatka odbyła dwa krótkoterminowe staże zawodowe w prywatnym laboratorium diagnostycznym ANALMED – jeden dwutygodniowy, drugi miesięczny. A także staż z badania szpiku kostnego odbywającego się w dniach 27.12.2022r.-7.02.2023r. oraz staż w zakresie podstaw cytometrii przepływowej odbywającego się w dniach 13.02.2023r.-24.02.2023r. w ramach specjalizacji z laboratoryjnej diagnostyki medycznej.

VI. Konkluzja

Kandydatka mimo relatywnie krótkiego stażu zawodowego/naukowego wykazuje bardzo dużą aktywność. Świadczy o tym liczba publikacji w znaczących czasopismach o zasięgu światowym, liczba wystąpień plenarnych oraz zaangażowanie w projekty statutowe, finansowane przez uczelnię, projekty badawcze zarówno komercyjne jak i niekomercyjne, finansowane przez NCN, ABM czy firmy farmaceutyczne i medyczne. Kandydatce nie udało się uniknąć pewnych niedociągnięć. Podsumowując:

1. Autoreferat charakteryzuje się słabą precyzją i klarownością oraz lakonicznością opisu swoich osiągnięć. Kandydatka przypisuje własnym wynikom badań znacznie wyższe znaczenia kliniczne niż, to wynika z uzyskanych wyników badań. Świadczy o tym, po pierwsze podkreślanie wyjaśnienia patomechanizmu działania stresu oksydacyjnego w raku tarczycy w badaniach cyklu, którego jednak nie można wywnioskować na podstawie uzyskanych wyników. Silna korelacja angioinwazji ze stresem oksydacyjnym mówi nam o współwystępowaniu tych zmian, a nie o ich zależności przyczynowo-skutkowej. Po drugie, Kandydatka nie podaje w jasny sposób algorytmu postępowania klinicznego z wykorzystaniem markerów stresu oksydacyjnego, stwierdzając jedynie, że dzięki zidentyfikowaniu przydatnych markerów angioinwazji

(w domyśle markerów stresu oksydacyjnego silnie korelujących z angioinwazją) Jej badania mogą przyczynić się do poprawy diagnostyki i oceny ryzyka progresji choroby nowotworowej u pacjentów z PTC. Trudno dostrzec w tym zamyśle ważne znaczenie kliniczne, jeżeli nadal i tak trzeba będzie oznaczać angioinwazję, w sposób jak dotychczas. Inne uwagi dotyczące precyzji opisu opisano wcześniej.

2. Osiągnięcie naukowe cyklu publikacji opisanych w Autoreferacie spełnia warunek poziomu nowości naukowej w minimalnym stopniu, jaki może być zaakceptowany w ubieganiu się o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Znaczącą wartość naukową posiadają wyniki badań wskazujące, że równoczesny pomiar stężenia TAC, 8-OHdG i sortiliny może być stosowany jako potencjalny panel identyfikujący pacjentów z angioinwazyjnym PTC.
3. Do oceny drugiego kryterium dotyczącego innych osiągnięć naukowych Kandydatka przedłożyła wykaz 10 prac bez wskazania roli autorów, wśród nich 6 prac w tym wykazie były pracami przeglądowymi (w trzech była pierwszym autorem), a w czterech pracach oryginalnych Kandydatka była 5-7 autorem na 8-15 autorów. W autoreferacie opisała z kolei cel badań i najważniejsze ich osiągnięcia 14 publikacji własnego współautorstwa bez podania roli jakie pełniła w ich powstawaniu. Mając powyższe na uwadze stwierdzam, że kryterium dodatkowego osiągnięcia naukowego zostało spełnione w minimalnym stopniu jaki może być zaakceptowany.
4. W kryterium trzecim – jest nim wykazywanie się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej. Należy zatem przyjąć, że kryterium dotyczące realizowania aktywności naukowej w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej zostało w pełni spełnione.
5. Mimo, że dane bibliometryczne nie powinny decydować o wartości osiągnięć naukowych, to jednak można je przywołać jako wskaźnik pomocniczy. Indeks Hirscha Kandydatki wynosi 6, a więc jest relatywnie niski.

Mimo podnoszonych uwag, biorąc pod uwagę bardzo dużą aktywność naukową, potencjał naukowy oraz rolę jako koordynatora w badaniach klinicznych i owocną współpracę z innymi jednostkami naukowymi, wyrażam opinię, że dr n. med. Angelika Buczyńska spełnia kryteria określone w art. 219 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, stawiane w postępowaniach habilitacyjnych. Wnoszę zatem do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie dr n. med. Angeliki Buczyńskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.