

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, 17.10.2024

OCENA

**osiągnięć naukowych Pani dr n. med. Anetty Sulewskiej
w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie biologia medyczna.**

1. Sylwetka habilitantki

Pani dr n. med. Anetta Sulewska ukończyła studia i uzyskała tytuł magistra biologii w zakresie biologii środowiskowej na Wydziale Biologii Uniwersytetu w Białymstoku. Stopień doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej uzyskała w 2009 roku na Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku. Habilitantka ukończyła także studia podyplomowe z Biologii Molekularnej na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Całą swoją aktywność zawodową dr Sulewska związała z Uniwersytetem Medycznym w Białymstoku, pracując kolejno w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej (lata 2000-2012) oraz w Zakładzie Klinicznej Biologii Molekularnej (od roku 2012 do chwili obecnej). Obecnie na tej samej uczelni pani doktor ubiega się o stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych. Od 2022 równolegle pracuje też w Akademickim Ośrodku Diagnostyki Patomorfologicznej i Genetyczno-Molekularnej w Białymstoku.

W swojej karierze habilitantka nie ma długotrwałego stażu zagranicznego, odbyła natomiast trzy staże krótkoterminowe, dwa z nich (miesięczne) na University of Heidelberg, Department Molecular Oncology of Solid Tumors, DKFZ i trzeci krótszy we Francji (Department of Virology, Bacteriology and Mycology University Hospital Henri Mondor).

Dr Sulewska jest w sumie współautorką 16 prac eksperymentalnych (12 ukazało się po uzyskaniu stopnia doktora), opublikowanych w czasopismach z listy JCR, 4 prac przeglądowych (2 opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora) oraz 4 zgłoszeń patentowych.

Sumaryczny współczynnik IF wszystkich opublikowanych prac wynosi 61,487, z czego po uzyskaniu stopnia doktora 55,322. Należy jednak pamiętać, że łączna ocena całego dorobku oraz wartości IF dla czasopism mogą być mylące i nie oddają wartości prowadzonych badań. O tym, że badania zostały dostrzeżone bardziej świadczą cytowania. Łączna liczba cytowań całego dorobku bez autocytowań wg. Web of Science (core collection) to 267, co jest dokonaniem umiarkowanym, ale wskazuje, że prace habilitantki zostały zauważone w środowisku. Index Hirsha wynosi 10 (według Web of Science), co jest dobrym osiągnięciem na tym etapie rozwoju.



Ocena osiągnięcia naukowego przedstawionego w postaci 1 cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych, zgodnie z art. 219 ust.1. pkt 2b Ustawy

Na osiągnięcie naukowe zatytułowane: „Zastosowanie Sygnatur Niekodującej RNA we Wczesnej Diagnostyce i Różnicowaniu Podtypów Niedrobnokomórkowego Raka Płuca (NSCLC) – Krok w Stronę Medycyny Spersonalizowanej” składają się trzy powiązane tematycznie oryginalne artykuły naukowe, opublikowane w latach 2022-2023 oraz jedna praca pogładowa. W jednej pracy eksperymentalnej dr Sulewska jest pierwszym/korespondencyjnym autorem, w dwu kolejnych równorzędnym pierwszym autorem. Prace zostały opublikowane w czasopismach z listy filadelfijskiej. Ze względu na to, że prace te opublikowane zostały bardzo niedawno, trudno oceniać ich cytowania. Jest to odpowiednio 12, 6, 2 i 5 cytowań.

Jako recenzent czuję się w obowiązku zaznaczyć, że niestety wszystkie prace wchodzące w skład osiągnięcia opublikowano w tzw. czasopismach drapieżnych („predatory”). Są to czasopisma z grupy MDPI – „Cells”, „Cancers” oraz „Int J Mol Sci”. Zaznaczam ten fakt, gdyż na temat tych czasopism toczy się dyskusja, zarówno w Polsce i na świecie, a publikacje w tych czasopismach są obecnie nierekomendowane i nie są brane pod uwagę w wielu istotnych zestawieniach ze względu na wątpliwej jakości proces edytorski i rewizyjny. Świadomość tego zjawiska powinna rosnąć, a młode pokolenie samodzielnych naukowców powinno propagować wysokie standardy, i to jest moją intencją zawarcia tej uwagi w recenzji. Nie ma ona wpływu na ocenę wartości merytorycznej przedstawionych wyników i osiągnięcia habilitantki.

Wszystkie przedstawione prace dotyczą zagadnienia wykorzystania oceny niekodujących cząsteczek RNA do wczesnej diagnostyki niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC). Przeprowadzone badania to w dużej mierze analizy retrospektywne, w których zastosowano techniki molekularne (qPCR oraz NSG), wraz z analizą danych z wykorzystaniem modelowania i narzędzi uczenia maszynowego. Celem prowadzonych badań była identyfikacja specyficznych sygnatur molekularnych, które mogą mieć znaczenie diagnostyczne i prognostyczne. Wczesne wykrycie oraz ocena podtypów tego nowotworu mają kluczowe znaczenie dla podjętych strategii terapeutycznych, a tym samym rokowania dla pacjentów, więc podjęta tematyka oraz propozycja wykorzystania tzw. płynnej biopsji w celu identyfikacji i oceny biomarkerów jest ważna i aktualna. Prowadzone badania mają charakter translacyjny, w dość wąsko zakrojonym obszarze, jednak o dużym znaczeniu dla biomedycyny i medycyny oraz realnym potencjale aplikacyjnym i diagnostycznym w medycynie personalizowanej. Jak sama autorka pisze w Autoreferacie, na drodze do wdrożenia zidentyfikowanych sygnatur, niezbędne są m. in. prace w obszarze weryfikacji, walidacji klinicznej przydatności, standaryzacji oraz przeprowadzenia prospektywnych badań wraz z analizą progresji choroby i odpowiedzi na potencjalne leczenie w celu oceny potencjału tych biomarkerów. Niestety, żadnego z tych kroków habilitantka nie podjęła, a np. jakakolwiek kliniczna weryfikacja uzyskanych wyników i zaproponowanych sygnatur nadałaby tym pracom większej wartości naukowej i klinicznej.

Celem pierwszej pracy realizowanej w ramach grantu NCN Miniatura, którego kierownikiem była habilitantka, było zweryfikowanie potencjału analizy długich niekodujących cząsteczek RNA w molekularnej diagnostyce NSCLC. Niestety nie przeprowadzono „bulk” analizy tylko przeanalizowano lncRNAs wytypowane na podstawie literatury związanej z NSCLC, więc nowatorstwo tych badań jest umiarkowane i co być może najistotniejsze, badania te nie miały szansy doprowadzić do odkrycia nowego, nie opisanego dotąd biomarkera. Ciekawe są dalsze analizy bioinformatyczne (modelowanie) wskazujące na diagnostyczny potencjał panelu 14 lncRNAs w diagnostyce tego typu raka (identyfikacja tkanki nowotworowej vs tkanka zdrowa oraz identyfikacja dwóch podtypów tego nowotworu). Trzeba jednak pamiętać, że przeprowadzono je na relatywnie niewielkich kohortach jak na tego typu badania, więc wymagają jeszcze potwierdzenia na

odpowiednio dużych grupach. Na pewno jednak praca ta dostarczyła istotnych dla dziedziny informacji, które mogą posłużyć dalszym pracom nad rozwojem diagnostyki molekularnej pacjentów z NSCLC.

Druga praca pozostająca w spójności z zainteresowaniami habilitantki, to część dużego projektu NCBIr MOBIT, którego celem było stworzenie referencyjnych modeli diagnostyki personalizowanej guzów nowotworowych. W pracy tej habilitantka zajmuje równorzędne pierwsze autorstwo. To cenne przedsięwzięcie naukowe. Badania dr Sulewskiej dotyczyły analizy miRNA i identyfikacji sygnatur specyficznych dla dwu podtypów raka NSCLC, a także stworzeniem odpowiednich standardów analiz diagnostycznych.

Trzecia praca jest bardzo podobna, i habilitantka jest w niej równorzędnym pierwszym autorem. Powstała w ramach dużego projektu STRATEGMED i dotyczy oceny potencjału profilowania miRNA jako narzędzia wczesnej diagnostyki raka NSCLC. Autorzy zidentyfikowali 28 miRNA, których ekspresja jest podwyższona w NSCLC i dalej analizowali *in silico* ich powiązania ze szlakami sygnałowymi powiązanych z nowotworzeniem. Kolejny krok, jak poprzednio, to wdrożenie algorytmów i uczenia maszynowego w celu oceny ich potencjału diagnostycznego. Uzyskane wyniki nie zostały jednak dalej zweryfikowane i kończą się konkluzją, że potrzebna jest dalsza walidacja na odpowiednio zróżnicowanych kohortach pacjentów.

Najważniejsze odkrycia każdej pracy habilitantka podsumowała w Autoreferacie, i zgadzam się z tymi wnioskami. Za słabą stroną przedstawionych badań uznaję umiarkowane nowatorstwo oraz to, że nie podjęto próby prospektywnej walidacji żadnej z zaproponowanych sygnatur. Takie badania znacznie podniosłyby naukową wartość prowadzonych badań oraz ich potencjał zastosowania klinicznego. Habilitantka podąża ustalonym schematem, jest to analiza niekodujących RNA na zgromadzonym materiale a następnie analiza bioinformatyczna. Za części o wysokiej jakości uznaję właśnie solidnie i konsekwentnie przeprowadzone analizy bioinformatyczne, wraz z wdrożeniem elementów uczenia maszynowego i modelowania.

Z przedstawionego opisu wynika, że wkład habilitantki był wiodący i dotyczył powstania hipotezy i koncepcji badań, ich realizacji, analizy wyników oraz formułowania wniosków a także przygotowania manuskryptu. Widzę jednak pewne niejasności co do wiodącej roli habilitantki w przedstawionym osiągnięciu. Nie budzi moich wątpliwości pierwsza praca eksperymentalna (Sulewska et al., Cancers 2022), gdzie habilitantka jest pierwszą i korespondującą autorką. Natomiast biorąc pod uwagę załączone materiały, w tym oświadczenia dr Charkiewicza wskazujące na jego koncepcyjny, metodyczny (opracowanie metod), eksperymentalny i analityczny udział w pracach (dr Charkiewicz jest pierwszym autorem dwóch z trzech prac podanych jako osiągnięcie oraz współautorem trzeciej publikacji), jest jasne, że dr Charkiewicz jest liderem analitycznej/bioinformatycznej części oraz wdrożenia elementów uczenia maszynowego. Przedstawienie przez habilitantkę idei i wykorzystania zaawansowanych metod analitycznych i uczenia maszynowego jako własnego osiągnięcia naukowego jest w mojej ocenie nadużyciem. Być może jest inaczej, ale nie świadczą o tym przedstawione do oceny dokumenty, w tym oświadczenia współautorów.

W mojej opinii, habilitantka jest więc specjalistką w obszarze wielkoskalowych analiz i profilowania ncRNA/RNA oraz diagnostyki molekularnej, w tym analizie porównawczej z wynikami histologicznymi oraz opracowywania nowych standardów diagnostycznych w kontekście nowoczesnych terapii personalizowanych. Na tym polu są osiągnięcia habilitantki i na pewno mają one znaczenie dla potencjalnego wprowadzenia bardzo dokładnych, powtarzalnych testów molekularnych do analizy i podtypowania NSCLC. Wartością samą w sobie jest wdrożenie standardów dotyczących zabezpieczania i przechowywania materiału, powtarzalności analiz, sporządzenia standardów i protokołów SOP itd.

Nie przedstawiono niestety planów dalszych badań i kierunków samodzielnego rozwoju naukowego. Nie znalazłam też informacji, czy uzyskane przez habilitantkę wyniki stanowią podstawę do dalszych własnych aplikacji grantowych, czy zamierza realizować aktualny model, czyli prace w większych przedsięwzięciach innych naukowców. Z obowiązku recenzenta sugeruję dalszy aktywny rozwój w obszarze własnej tematyki badawczej i z wiodącym udziałem.

Ocena pozostałych osiągnięć naukowych

Oprócz prac włączonych do głównego cyklu prac przedstawionych w osiągnięciach, dr Sulewska ma w swoim dorobku 12 prac opublikowanych w czasopismach z listy JCR o międzynarodowym zasięgu, w tym 4 przed uzyskaniem stopnia doktora. Jest też współautorką 3 zgłoszeń patentowych oraz 1 patentu, co wskazuje na wdrożeniowy charakter realizowanych badań.

Tematyka prac jest spójna z jej ekspertyzą i zainteresowaniami, są to jednak badania, w których jest wykonawcą/badaczem, a nie jej własne projekty naukowe. Są to badania to zmian genetycznych i epigenetycznych w różnych typach nowotworów, identyfikacja potencjalnych biomarkerów i ocena ich wartości prognostycznej/diagnostycznej na podstawie korelacji z innymi danymi klinicznymi. To istotna odpowiedź na aktualne potrzeby wdrożenia precyzyjnych metod diagnostyki molekularnej i personalizowanej. Wyniki tych prac dostarczyły wartościowych wyników wskazujących na nowe biomarkery korelujące z podtypem nowotworu, przerzutowaniem lub ich potencjalną odpowiedzią (wrażliwością) na terapię, jednak jak wspominałam poprzednio, prace kończono bez dalszej weryfikacji/walidacji ich realnego klinicznego potencjału. Takich publikacji takich powstaje na całym świecie wiele i często nie mają one dalszego ciągu. Schemat tych prac jest podobny i w znaczącej większości dr Sulewska jest jednym z współautorów, nie pełniąc wiodącej roli. Na pewno natomiast prace te pokazują rozwój ekspertyzy habilitantki w obszarze wysokoprzepustowego profilowania ekspresji genów oraz poziomów miRNA i lncRNA. Jednocześnie rozwijała metody normalizacji, biobankowania i wysokiej jakości analiz.

W trakcie prowadzenia opisanych badań habilitantka nawiązała współpracę naukowe. Wskazuje to na rozpoznawalność dr Sulewskiej w środowisku oraz docenienie jej ekspertyzy. Efektem tych współprac były kolejne publikacje i wspólne projekty. Jako istotne chciałabym wskazać prace obejmujące wypracowanie standardów i procedur systemów biobankowania i analiz molekularnych, wraz z opracowaniem procedur kontroli jakości, co ma bardzo istotne znaczenie dla rozwijającej się medycyny spersonalizowanej.

Dr n. med. Sulewska uczestniczyła i uczestniczy w realizacji licznych projektów badawczych (grantów) głównie jako wykonawca. Funkcję kierownika pełniła tylko w konkursowym projekcie Narodowego Centrum Nauki Miniatura na realizację rocznego projektu. Mimo braku zewnętrznego finansowania badań jako kierownik projektu w kolejnych latach, dr Sulewskiej udaje się realizować własną tematykę badawczą i publikować jako wiodący autor w ramach projektów naukowych i badawczo-rozwojowych realizowanych jako wykonawca. Także aktualnie realizowane projekty realizuje jako współwykonawca. Podsumowując, na podstawie przedstawionych danych trudno wskazać istotną samodzielną aktywność dr Sulewskiej na tym polu oraz zdolność do zdobywania finansowania na realizację własnej tematyki badawczej. Należy zaznaczyć, że habilitantka złożyła własny grant w konkursie NCN Sonata, jednak nie został on finansowany. To, co chciałabym podkreślić, to fakt, że dr n. med. Sulewska, mimo braku własnego finansowania, rozwinęła własną ekspertyzę badawczą oraz nawiązała współpracę.



Chciałabym w tej części podkreślić dodatkowe aktywności pozwalające na ocenę uzyskanej ekspertyzy naukowej i rozpoznawalności dr Anetty Sulewskiej. Dydaktyka jest istotnym elementem działalności habilitantki. Prowadziła i prowadzi liczne zajęcia dla studentów farmacji, analityki medycznej i stomatologii, w tym zajęcia w języku angielskim. Należy zwrócić uwagę na opracowane przez nią ćwiczenia w języku angielskim oraz uczestnictwo w programach międzynarodowych studiów doktoranckich KNOW i ImPRESS. Prowadzi studia specjalizacyjne, opiekowała się i udzielała pomocy w realizacji dwóch prac doktorskich i dwóch magisterskich. Mimo, że bezpośrednio nie wpływa to na ocenę osiągnięć habilitacyjnych, ta aktywność jest ważna i warta podkreślenia. Warto także zauważyć działalność popularyzatorską oraz organizacyjną habilitantki. Z pozostałych aktywności dr Sulewska jest recenzentem ad hoc w czasopismach z listy JCR oraz członkiem towarzystw naukowych, a w Polskim Towarzystwie Histochemików i Cytochemików Oddział w Białymstoku jest przewodniczącą Komisji Rewizyjnej.

Opinia o wykazywaniu się przez Habilitantkę istotną aktywnością naukową (albo artystyczną) realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej (lub instytucji kultury)

Habilitantka spełnia wymogi istotnej aktywności realizowanej w więcej niż jednej instytucji naukowej/uczelni.

W trakcie swojej pracy na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku aktywnie uczestniczyła w realizacji licznych projektów badawczych, prowadząc część badań w obrębie własnej tematyki. Działania te doprowadziły do odkryć, które mogą się przyczynić do rozwoju dziedziny i powstania nowoczesnych metod diagnostycznych. Efektem tych prac są publikacje naukowe oraz liczne prezentacje na konferencjach. Jednocześnie pracuje w Akademicki Ośrodku Diagnostyki Patomorfologicznej i Genetyczno-Molekularnej w Białymstoku, gdzie prowadzi istotną działalność diagnostyczną.

Dr n. med. Sulewska odbyła trzy krótkie staże zagraniczne, dwa z nich (miesięczne) na University of Heidelberg, Department Molecular Oncology of Solid Tumors, DKFZ i trzeci krótszy we Francji (Department of Virology, Bacteriology and Mycology University Hospital Henri Mondor). Efektem tych działań, oprócz zdobytych doświadczeń i nawiązanej współpracy, są publikacje naukowe.

Nawiązała także inne (oprócz wspomnianych powyżej) krajowe i międzynarodowe współprace naukowe, które także zaowocowały wspólnymi projektami i publikacjami, w których habilitantka jest jednym z współautorów. To wskazuje na jej dużą ekspertyzę, których dowodem są zaproszenia do współpracy.

Historia pozyskiwania funduszy na własne badania nie jest bogata i nie wskazuje na istotną i wyraźną samodzielność naukową. Dr n. med. Sulewska realizowała dwa własne małe projekty w ramach działalności statutowej, a w latach 2018-2019 uzyskała własny grant w zewnętrznej agencji grantowej- NCN Miniatura (2018-2019). Złożony przez nią grant Sonata nie uzyskał finansowania. Poza tym, uczestniczyła i uczestniczy w licznych projektach innych badaczy lub większych przedsięwzięciach konsorcyjnych, jako specjalista/badacz. Także aktualnie realizowane projekty realizuje jako współwykonawca.

Na pewno istotnym osiągnięciem o dużym znaczeniu wdrożeniowym jest współautorstwo jednego patentu oraz trzech zgłoszeń patentowych. Dr Sulewska współdziałała także z sektorem gospodarczym jako współwykonawca pracy przedwdrożeniowej w ramach programu operacyjnego Inteligentny Rozwój 2014-2020 „Inkubator Innowacyjności 4.0”. To pokazuje kierunek badawczy i rozwojowy habilitantki.

Wniosek końcowy

Na podstawie przedstawionych mi do recenzji dokumentów oraz analizie osiągnięć naukowych stwierdzam, że dr n. med. Anetta Sulewska minimalnie spełnia kryteria określone w 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.). W związku z powyższym, wnioskuję do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o nadanie dr Anecie Sulewskiej stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Z poważaniem,

Katarzyna Piwocka