

Ocena dorobku naukowego i rozprawy habilitacyjnej
dr. n. med. Anetty Sulewskiej

Tytuł osiągnięcia naukowego

”Zastosowanie Sygnatur Niekodującego RNA we Wczesnej Diagnostyce i Różnicowaniu Podtypów Niedrobnokomórkowego Raka Płuca (NSCLC) - Krok w Stronę Medycyny Spersonalizowanej”

Dr n. med. Anetta Sulewska ukończyła studia na Wydziale Biologii Uniwersytetu w Białymstoku w 2000 roku uzyskując tytuł magistra biologii, a następnie w 2003 roku ukończyła studia podyplomowe z Biologii Molekularnej na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. W roku 2009 uzyskała tytuł doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej na Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku na podstawie rozprawy doktorskiej „Metylacja promotora genu P16^{INK4A} w stanach przedrakowych w płucu”.

Od października 2000 roku do września 2012 roku Dr Sulewska była zatrudniona na stanowisku specjalisty naukowo-technicznego w Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku, najpierw w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej a następnie w Zakładzie Klinicznej Biologii Molekularnej. Od października 2013 roku jest zatrudniona na stanowisku starszego specjalisty naukowo-technicznego w Zakładzie Klinicznej Biologii Molekularnej, a ponadto od grudnia 2023 jest tam także asystentem dydaktycznym.

Według danych przygotowanych przez Habilitantkę, do momentu złożenia dossier habilitacyjnego Jej prace były cytowane według bazy *Web of Science Core Collection* 287 razy (bez autocytowań 267 razy), liczba cytowań według bazy *Scopus* wynosiła 330 a wskaźnik Hirscha wynosił 11 (według bazy *Scopus*). Sumaryczny wskaźnik oddziaływania (IF) prac Kandydatki wynosi 61,5.

Rozprawa habilitacyjna

Do osiągnięcia naukowego Dr Sulewskiej należy cykl 3 oryginalnych artykułów naukowych oraz 1 praca pogładowa. Prace te zostały opublikowane w latach 2022-2023 w anglojęzycznych, recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Sumaryczny IF dla tych 4 prac wynosi 22, a liczba punktów według MNSiW i MEiN 620.

W badaniach, które są podstawą osiągnięcia naukowego, Dr Sulewska skupiła się na opracowaniu sygnatur długich niekodujących RNA (lncRNA) wykorzystywanych do wczesnej diagnostyki i podtypowania niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w materiale tkankowym pobranych od pacjentów - z użyciem technik qPCR i metod uczenia maszynowego oraz na podtypowaniu NDRP w tym materiale - z użyciem techniki sekwencjonowania nowej generacji (NGS) i zaawansowanych metod statystycznych. Kolejnym obszarem badań było opracowanie sygnatur mikroRNA (miRNA) do wczesnej diagnostyki NDRP w surowicy krwi pacjentów - za pomocą technik NGS i metod uczenia maszynowego. Wyniki tych badań stanowią wartościowy wkład do poprawy diagnostyki i klasyfikacji histopatologicznej NDRP, przyczyniając się do postępów w leczeniu tego nowotworu.

W pierwszej pracy cyklu Dr Sulewska skoncentrowała się na opracowaniu sygnatur lncRNA do wczesnej diagnostyki i podtypowania NDRP w tkance guza. Analizując bazę *PubMed* Dr Sulewska wybrała 14 cząsteczek lncRNA, które wykazywały zmienioną ekspresję w NDRP i tym samym mogły odgrywać potencjalną rolę w patogenezie NDRP. Poziom ich ekspresji zmierzyła za pomocą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy (qPCR), a jej wyniki analizowała za pomocą narzędzi uczenia maszynowego. Zbadala poziom ekspresji wyselekcjonowanych lncRNA i opracowała klasyfikator diagnostyczny oraz klasyfikator różnicujący podtypy NDRP.

W drugiej pracy Dr Sulewska skupiła się na opracowaniu sygnatur miRNA do precyzyjnego podtypowania NDRP w tkance guza. W tym celu wykonała analizy NGS oraz zaawansowane analizy statystyczne. Na ich podstawie zidentyfikowała 31 DE miRNA (*differentially expressed miRNAs*), wśród których 27 wykazywało obniżoną ekspresję w gruczolakoraku płuca (ADC) w porównaniu do raka płaskonabłonkowego płuca (SCC) a 4 wykazywały zwiększoną ekspresję w ADC w porównaniu do SCC.

Ponadto opracowała sygnaturę miRNA o silnym potencjale różnicującym podtypy NDRP.

Celem trzeciej pracy cyklu było opracowanie sygnatur miRNA do wczesnej diagnostyki NDRP w surowicy krwi z wykorzystaniem analizy NGS i zastosowaniem narzędzi uczenia maszynowego. Dzięki tym metodom Dr Sulewska wyselekcjonowała 15 surowicznych miRNA, które mogą stanowić użyteczne i nowoczesne narzędzie do wczesnego wykrywania NDRP w surowicy krwi. Ponadto zidentyfikowała 28 DEmiRNA w surowicy krwi, różnicujących pomiędzy NDRP a nienowotworowymi chorobami płuc (np. przewlekłą chorobą obturacyjną płuc). Praca ta jest szczególnie wartościowa, gdyż uzyskanie materiału tkankowego stanowi nadal wyzwanie biorąc pod uwagę lokalizację guza i możliwości wykonania bronchoskopii lub biopsji. Wpisuje się również w nurt prac oceniających wartość biopsji płynnych w diagnostyce i monitorowaniu leczenia raka płuca.

Podsumowując, w powyższych 3 pracach Dr Sulewska zidentyfikowała 14 lncRNA jako potencjalne biomarkery do wczesnej diagnostyki i podtypowania NDRP. Ponadto wykazała obecność 31 DEmiRNA pomiędzy ADC i SCC a także opracowała sygnaturę 17 miRNA o silnym potencjale różnicującym te podtypy raka płuca. W badaniach surowicy krwi pacjentów z NDRP zidentyfikowała 28 DEmiRNA między grupą kontrolną a NDRP a także stworzyła sygnaturę 15 miRNA do wczesnego wykrywania NDRP.

Uzupełnieniem cyklu wymieniowych 3 prac jest praca pogładowa "Osiągnięcia i Wyzwania w Badaniach Zmian Epigenetycznych w NSCLC", w której Dr Sulewska poddała analizie 110 publikacji wskazujących na to, że zmiany epigenetyczne takie jak metylacja DNA, modyfikacje histonów czy ekspresja niekodującego RNA odgrywają istotną rolę w powstawaniu NDRP i jego progresji. Zaburzenia te można wykrywać w różnych materiałach biologicznych oprócz tkanki guza - we krwi obwodowej, egzosomach, wydzielinach oskrzelowych czy też w kondensacie wydychanego powietrza. Badania epigenetyczne mogą przyczynić się do rozwoju medycyny spersonalizowanej w NDRP poprzez opracowanie metod ich skutecznego i efektywnego wdrożenia do praktyki klinicznej.

Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Dr Sulewska od 2000 roku jest zaangażowana w działalność dydaktyczną poprzez prowadzenie zajęć z biologii molekularnej dla studentów farmacji, analityki medycznej i stomatologii oraz dla studentów English Division. Brała też udział w teoretycznych i praktycznych szkoleniach z zakresu biologii molekularnej. W latach 2001-2016 Dr Sulewska była członkiem zwyczajnym Polskiego Towarzystwa Patologów - Oddział w Białymstoku oraz Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików - Oddział w Białymstoku. Od 2017 roku jest Przewodniczącą Komisji Rewizyjnej Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików - Oddział w Białymstoku. W latach 2012 - 2014 odbyła 2 staże na Uniwersytecie w Heidelbergu w Niemczech oraz staż na Uniwersytecie w Creteil we Francji. Rezultatem tych staży była publikacja 3 prac naukowych we współpracy z naukowcami z Uniwersytetu w Heidelbergu. Ponadto Dr Sulewska była kierownikiem projektu w grantie konkursu MINIATURA-2, a także współwykonawcą w 4 grantach badawczych finansowanych przez MNiSW oraz NCBiR. W kolejnych 22 projektach badawczo-rozwojowych, dydaktyczno-badawczych lub zrealizowanych w ramach działalności statutowej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku uczestniczyła jako współwykonawca, badacz lub kierownik. Współpracowała również z centrami naukowymi w Niemczech, Austrii, Finlandii, Belgii oraz na Węgrzech, czego efektem jest 7 publikacji naukowych oraz 1 patent (nr 241607: Panel biomarkerów miRNA do diagnozowania różnicowego podtypów histologicznych niedrobnokomórkowego raka płuca). Jest też współautorką 3 zgłoszeń patentowych.

Kandydatka brała również udział w wielu konferencjach międzynarodowych oraz krajowych, jest autorką 4 referatów zjazdowych, 9 streszczeń ze zjazdów międzynarodowych i 16 ze zjazdów krajowych. Była też członkiem zespołu redakcyjnego *Medyka Białostockiego* oraz *Folia Histochemica et Cytobiologica*.

Podsumowanie

Zgodnie z §219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2023r., poz. 742 ze zm.) uważam dorobek naukowy, organizacyjny i dydaktyczny Dr n. med. Anetty Sulewskiej za w pełni odpowiadający wymaganiom stawianym kandydatom do uzyskania stopnia doktora habilitowanego. Przedstawiony cykl prac jest oryginalnym osiągnięciem naukowym o znaczeniu międzynarodowym. Wyniki badań mogą posłużyć do rozwoju narzędzi pomocnych w diagnostyce i różnicowaniu NDRP. Habilitantka ma przy tym wysoką wiedzę i praktyczne umiejętności w zakresie prowadzenia badań naukowych. Na podstawie powyższego wnoszę o dopuszczenie Kandydatki do kolejnych etapów przewodu habilitacyjnego.

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized initial 'D' followed by a horizontal line extending to the right.

Prof. dr hab. med. Rafał Dziadziuszko

