



Ocena

dorobku i osiągnięcia naukowego pt. „Ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci w ujęciu badań podstawowych i translacyjnych”

Pani doktor nauk biologicznych Małgorzaty Dawidowskiej

**w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk medycznych**

Niniejsza opinia została przygotowana w oparciu o następujące dokumenty:

1. Wniosek z dnia 15 lutego 2019 r o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauk medycznych, w dyscyplinie biologia medyczna
2. Autoreferat
3. Wykaz opublikowanych prac i ich analizę bibliometryczną
4. Kopie prac stanowiących osiągnięcie naukowe
5. Oświadczenia współautorów prac, stanowiących w/w osiągnięcie
6. Informacje o dorobku dydaktycznym, popularyzatorskim oraz o współpracy naukowej
7. Ustawę z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2017, poz. 1789) oraz ustawę z dnia 3 lipca 2018 r. - Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1669)

Przebieg pracy zawodowej

Pani dr n. biol. Małgorzata Dawidowska ukończyła studia licencjackie oraz studia magisterskie na Wydziale Biologii (kierunek Biotechnologia) Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Promotorem pracy magisterskiej zatytułowanej „Analiza ilościowa chimeryzmu komórek hematopoetycznych po allogeniczej transplantacji

szpiku kostnego w terapii białaczek dziecięcych, której obrona odbyła się w roku 2003, był Pan prof. dr hab. Michał Witt. W roku 2007 Habilitantka uzyskała stopień doktora nauk biologicznych na podstawie rozprawy „Identyfikacja oraz ocena częstości występowania i specyfiki rearanżacji genów kodujących immunoglobuliny i receptory limfocytów T w grupie polskich dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną”, przygotowanej pod opieką naukową Pana prof. dr hab. Jacka Wachowiaka.

Pani Doktor Dawidowska od roku 2006 jest pracownikiem Zakładu Genetyki Molekularnej i Klinicznej Instytutu Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu, początkowo na stanowisku biologa, w latach 2008-2017 jako asystent, a od 2018 roku na stanowisku adiunkta. W roku 2017 rozpoczęła także pracę na stanowisku wykładowcy SWPS Uniwersytetu Humanistycznospołecznego, Wydziału Zamiejscowego w Poznaniu.

Dorobek naukowo-badawczy

Uwzględniając publikacje wchodzące w skład osiągnięcia, Pani dr Dawidowska jest współautorką **12 oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych w czasopismach z listy JCR** o łącznym współczynniku wpływu **IF 39.294 (410/445* pkt MNiSW)** i **trzech listów do redakcji** w czasopismach z tej listy (prace te stanowią publikację oryginalnych wyników badań własnych i podlegały recenzji) o łącznym **IF 17.768 (95/165* pkt MNiSW)**. Jest także współautorką 5 publikacji w czasopismach spoza listy JCR. Na podstawie przedstawionych mi do oceny materiałów można wnioskować, że zdecydowana część tego dorobku powstała po obronie pracy doktorskiej. Pani Doktor jest współredaktorem dwóch monografii (w tym jednej o zasięgu międzynarodowym, wydanej przez wydawnictwo Springer), autorką bądź współautorką 17 rozdziałów w monografiach (w tym 9 międzynarodowych) oraz 48 streszczeń zjazdowych (w tym 18 ze zjazdów międzynarodowych). Łączna punktacja dorobku Habilitantki wynosi: **IF 57.062, 505/610* pkt MNiSW**, a **liczba cytowań (bez autocytowań) wg WoS: 87 (indeks Hirscha 6)**.

Ocena osiągnięcia naukowego

W skład przedstawionego do oceny osiągnięcia naukowego wchodzi **5 publikacji oryginalnych i jedna praca przeglądowa** o łącznym **IF 27.177** i punktacji **MNiSW 200/300***, które ukazały się w uznanych czasopismach z listy JCR: *Neoplasia* 2019, *Am J Hematol* 2019, *Int J Mol Sci* 2018, *Blood Rev* 2018, *Sci Rep* 2016 oraz *Blood Cells Mol Dis* 2013.

Pani Doktor jest pierwszą autorką dwóch prac cyklu i senior-autorką (a jednocześnie autorką korespondencyjną) trzech kolejnych. Swoją udział w przygotowaniu w/w artykułów określa na 65% w przypadku jednego, 60% w przypadku trzech i 45% w przypadku dwóch. Do dokumentacji załączono oświadczenia Habilitantki (określające Jej indywidualny wkład merytoryczny i procentowy w przygotowanie tych publikacji) oraz oświadczenia wymaganej liczby współautorów, określające ich wkład merytoryczny.

Ocena merytoryczna

Przedstawione publikacje tworzą ściśle powiązany ze sobą tematycznie cykl w rozumieniu Ustawy. Badania, których są one wynikiem, stanowią kontynuację prac prowadzonych przez Panią Doktor w trakcie przygotowywania rozprawy doktorskiej – ich przedmiotem jest molekularne podłoże dziecięcej ostrej białaczki limfoblastycznej. Pięć z sześciu publikacji dotyczy rzadszego podtypu tej choroby, w którym komórki białaczkowe wywodzą się z prekursorów limfocytów T (T-ALL). Jak podaje Habilitantka nadrzędnym celem prezentowanych przez Nią prac jest poznanie podłoża molekularnego ALL i przeniesienie tej wiedzy na poziom aplikacyjny, aby umożliwić personalizację leczenia tej choroby. Pani Doktor Dawidowska analizowała molekularne mechanizmy leukemogenezy ALL na kilku poziomach – począwszy od badań wariantów polimorficznych genów wykazujących asocjację z obecnością choroby resztkowej, poprzez identyfikację mutacji i zmian liczby kopii genów istotnych dla patogenezy ALL, które mogłyby służyć jako czynniki prognostyczne, aż do poziomu moim zdaniem najciekawszego, bo najmniej poznanego – badań transkryptomu miRNA. Kolejność prac cyklu zaproponowana przez Habilitantkę jest odwrotna, co miało zapewne na celu wyeksponowanie badań najnowszych – nie zmienia to faktu, że wszystkie publikacje są bardzo wartościowe, a wszystkie zaprezentowane badania były bardzo dobrze zaprojektowane i przeprowadzone z wykorzystaniem najnowszych dostępnych technik molekularnych. Dodatkową ich zaletą było włączenie do badań stosunkowo dużych liczebnie jak na ALL grup chorych.

Wyniki poszukiwania genów, których warianty polimorficzne mogą być zaangażowane w odpowiedź na leczenie ALL przedstawia ostatnia praca cyklu (Dawidowska M, Kosmala M, Sędek Ł. et al, *Sci Rep* 2016). W grupie 174 chorych z BCP-ALL genotypowano 23 polimorficzne loci genowe, wytypowane na podstawie ich związku z farmakokinetyką lub farmakodynamiką leków stosowanych w ALL i na podstawie ich

asocjacji z obecnością choroby resztkowej (MRD), w badaniu asocjacji w skali całego genomu (GWAS). Genotypowanie prowadzono technikami HRM, PCR, PCR-RFLP i z wykorzystaniem zestawów TagMan, MRD oceniano cytometrycznie lub/i metodą RQ-PCR. Zidentyfikowano warianty polimorficzne genów i allele ryzyka wykazujące asocjację z wysokim poziomem MRD w określonych punktach czasowych (m. in. polimorfizmy genów *VDR*, *RFC* i *IL15*), wykazano także istnienie efektu addytywnego alleli ryzyka dla polimorfizmów *IL15* i *RFC* w 33 dniu terapii.

Dwie kolejne publikacje cyklu (Kraszewska MD, Dawidowska M, Kosmalska M. et al, *Blood Cells Mol Dis* 2013 i Szarzyńska-Zawadzka B, Kunz JB, Sędek Ł. et al, *Am J Hematol* 2019) zostały poświęcone badaniu genów, których zmiany mogą mieć znaczenie dla patogenezy T-ALL, a co za tym idzie – mogą być rozważane jako potencjalne czynniki prognostyczne i cele terapii. Jest to o tyle istotne, że w tym typie białaczki wciąż nie zidentyfikowano wiarygodnych molekularnych czynników prognostycznych. W pierwszej z prac analizowano geny *FLT3*, *NOTCH1*, *FBXW7* oraz *BCL11B*. Znaleziono 8 nowych mutacji genu *NOTCH1* oraz jedną genu *BCL11B*, nie opisano jednak asocjacji badanych mutacji z czynnikami molekularnymi i klinicznymi ocenianymi przy rozpoznaniu choroby ani w trakcie leczenia. Kontynuację tych badań zawiera praca druga, w której badacze koncentrują się na prognostycznym znaczeniu aberracji w obrębie genu *PTEN*. Badając grupę 162 dzieci z T-ALL stwierdzono, że zmiany tego genu kojarzą się z niekorzystnym rokowaniem u chorych leczonych zgodnie z protokołem ALL-IC BFM.

Wśród trzech prac, których przedmiotem był transkryptom miRNA w ALL, znajduje się praca przeglądowa opublikowana w prestiżowym *Blood Reviews*, o współczynniku wpływu IF 6.6 (Drobna M, Szarzyńska-Zawadzka B, Dawidowska M. *Blood Rev* 2018). Zawiera ona obszernie omówienie stanu obecnej wiedzy na temat miRNA ze szczególnym uwzględnieniem ich roli w T-ALL. Prace oryginalne będące najnowszymi w dorobku Pani doktor Dawidowskiej (Drobna M, Szarzyńska-Zawadzka B, Dąca-Roszak P et al. *Int J Mol Sci* 2018 i Dawidowska M, Jaksik R, Drobna M. et al, *Neoplasia* 2019) związane są z analizą ekspresji miRNA w T-ALL, przy czym pierwsza z nich przedstawia wyniki badań metodycznych, poświęconych poszukiwaniu odpowiednich kontroli endogennych dla techniki RT-qPCR. Autorom udało się wyodrębnić i potwierdzić przydatność w badaniu próbek T-ALL trzech miRNA, stworzyli także algorytm służący do ustalenia optymalnej liczby miRNA jako endogennej kontroli.

Publikacja w Neoplasia jest owocem grantu OPUS, którego Habilitantka jest głównym wykonawcą; stanowi ona kompleksową analizę transkryptomu miRNA w T-ALL przeprowadzoną metodą sekwencjonowania nowej generacji (miRNA-seq). Dotychczas opublikowano wyniki tylko jednego podobnego badania w T-ALL, a istotną wartością dodaną jest charakterystyka ekspresji izomiRów, izoform miRNA różniących się od postaci kanonicznej sekwencją i długością cząsteczki. Autorom udało się opisać miRNA, których ekspresja różnicuje komórki prawidłowe i białaczkowe, komórki różnych podtypów immunofenotypowych T-ALL, oraz zidentyfikować nowe miRNA, dotychczas nie zgłoszone do baz danych. W celu wytypowania miRNA do badań funkcjonalnych przeprowadzono także *in silico* poszukiwanie odpowiednich genów docelowych, co pozwoliło na wskazanie szeregu procesów potencjalnie istotnych dla patogenezy T-ALL, w które mogą być zaangażowane cząsteczki miRNA, między innymi szlak mTOR i szlak interleukiny 6. Jak podaje Habilitantka, wyniki tych badań są obecnie potwierdzane w toku badań funkcjonalnych.

Pozostałe osiągnięcia w pracy naukowo-badawczej

Współczynnik wpływu IF pozostałych prac Pani dr Dawidowskiej publikowanych w czasopismach z listy JCR wynosi **25,985 (206 pkt MNiSW)**, punktacja publikacji w czasopismach spoza tej listy to **32 pkt MNiSW**, łączna punktacja rozdziałów w monografiach wynosi **77 pkt. MNiSW**. Jak wspomniałam, przeważająca większość prac powstała po uzyskaniu przez Habilitantkę stopnia doktora.

Niewłączone w cykl publikacje Habilitantki także koncentrują się wokół zagadnień związanych z ALL. Są to badania zmian molekularnych i cytogenetycznych o potencjalnym znaczeniu prognostycznym w T-ALL, m.in. mutacji genu metylotransferazy *DNMT3A* i zmian submikroskopowych, towarzyszących rzadkiej w T-ALL translokacji t(8:14)(q24;q11).

Ciekawym nurtem badań była próba oceny profilu metylacji wysp CpG promotorów genów istotnych dla patogenezy dziecięcej T-ALL w celu weryfikacji hipotezy, zgodnie z którą w tym podtypie ALL występuje zjawisko tzw. fenotypu metylatorowego (CpG Island Methylator Phenotype, CIMP), podobne do opisanego wcześniej w nowotworach jelita grubego. Wykorzystując MS-PCR oraz genomowe DNA po konwersji bisulfitowej oceniono status metylacji regionów promotorowych 20 genów stwierdzając różnice stopnia zmetylowania pomiędzy komórkami białaczkowymi i

prawidłowymi limfocytami T. W analizie nienadzorowanej wykazano istnienie dwóch grup chorych różniących się liczbą hipermetylowanych genów, co może odpowiadać fenotypom CIMP- i CIMP+. Wyniki tych badań zostały opublikowane w czasopiśmie *Leukemia*, a zjawisko metylacji wysp CpG jako noworozpoznany mechanizm leukemogenezy w T-ALL opisano w pracy przeglądowej, opublikowanej w *British Journal of Hematology*.

Bardzo istotną częścią dorobku Pani doktor Dawidowskiej są Jej badania związane z monitorowaniem odpowiedzi na terapię – ocena choroby resztkowej (MRD) i chimeryzmu potransplantacyjnego. Zagadnieniami tymi zajmowała się Ona już w trakcie studiów, doświadczenie w analizie MRD metodą RQ-PCR zdobyła podczas dwóch staży naukowych na Uniwersytecie Erazma w Rotterdamie i jako pierwsza w Polsce wdrożyła pilotażowe badania u dzieci z ALL. W toku dalszych prac udoskonaliła stronę metodyczną badań i – na podstawie analizy chorych populacji polskiej – ustaliła, iż ich profil rearanzacji genów Ig/TCR nie różni się znacząco od profilu obserwowanego w populacjach krajów Europy Zachodniej, co uzasadnia monitorowanie MRD zgodnie z rekomendacjami grupy EuroMRD.

Pani Doktor jest znana w środowisku hematologów i diagnostów laboratoryjnych jako osoba, która brała udział w opracowaniu polskich standardów i wytycznych dotyczących monitorowania MRD i chimeryzmu potransplantacyjnego. Zadanie to było realizowane w ramach wielośrodkowego projektu „Zaawansowane metody molekularne w hematologii. Opracowanie i wdrożenie standardów badań choroby resztkowej, chimeryzmu przeszczepowego i translokacji markerowych”; Habilitantka była w ośrodku poznańskim jego głównym wykonawcą. Jest Ona także autorką pracy metodologicznej, dotyczącej monitorowania chimeryzmu potransplantacyjnego i trzech prac przeglądowych, których przedmiotem są badania chimeryzmu i MRD.

Nowym kierunkiem badań, jakie Pani Doktor podjęła w ostatnim czasie, jest analiza transkryptomu miRNA w T-ALL u młodych dorosłych (AYA, adolescents and young adults). Częstość zachorowań w tej grupie wiekowej wzrasta, a z dotychczasowej obserwacji wynika, że ani protokoły leczenia pediatrycznego ani terapie przeznaczone dla dorosłych nie są w przypadku tych chorych zadowalające. Na potrzeby badań Pani Doktor nawiązała współpracę z ośrodkami Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków (PPGBCh) oraz ośrodkami Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych

(PALG); na realizację wstępnej fazy badań uzyskała finansowanie w ramach grantu MINIATURA2, którym obecnie kieruje i jest jego głównym wykonawcą.

W latach 2010-2014 pani doktor Dawidowska kierowała grantem MNiSW; była i jest także głównym wykonawcą grantu STRATEGMED PersonALL (2017-2020) realizowanego w ramach konsorcjum, głównym wykonawcą dwóch grantów NCN (2010-2013, 2016-2019) oraz grantu zamawianego KBN (2005-2009).

Za działalność naukową Pani doktor Dawidowska została sześciokrotnie uhonorowana nagrodami Dyrektora Instytutu Genetyki Człowieka PAN: za najlepszą publikację (2018) oraz za publikacje o współczynniku wpływu IF wyższym niż 3 (2012, 2016, 2018).

Działalność dydaktyczno-organizacyjna

Od 2017 roku pani doktor Dawidowska prowadzi zajęcia dydaktyczne z przedmiotu „Onkogenetyka i biologia molekularna w onkologii” dla studentów studiów dziennych i zaocznych SWPS Uniwersytetu Humanistycznospołecznego, Wydział Zamiejscowy w Poznaniu. Kilkakrotnie wykładała też genetykę nowotworów dla doktorantów Środowiskowego Studium Doktoranckiego Instytutu Chemii Bioorganicznej PAN i Instytutu Genetyki Człowieka PAN. Sprawowała opiekę naukową nad dwiema stażystkami w ramach praktyk studenckich, była promotorem pracy inżynierskiej studentki Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu oraz opiekunem naukowym czwórki magistrantów. Obecnie opiekuje się dwójką doktorantów i jest promotorem pomocniczym doktorantki Instytutu Chemii Bioorganicznej PAN i Instytutu Genetyki Człowieka PAN.

Habilitantka od 2017 roku jest Przewodniczącą Rady Młodych Pracowników Naukowych Instytutu Genetyki Człowieka PAN, członkiem Komisji ds. Wdrożenia Europejskiej Karty Naukowca i Kodeksu Postępowania przy Rekrutacji Naukowców w Instytucie Genetyki Człowieka PAN i członkiem Komisji Bezpieczeństwa Biologicznego przy Zakładzie Inżynierii Genetycznej Instytutu Genetyki Człowieka PAN.

Pani Doktor była recenzentką zagranicznego grantu dla Research Foundation – Flanders (Belgia), recenzowała także artykuły dla polskich i zagranicznych czasopism.

W ramach projektów badawczych współpracuje z wieloma jednostkami krajowymi (Politechnika Śląska, Politechnika Warszawska) i zagranicznymi (Belgia, Holandia, Niemcy, USA). Należy do kilku towarzystw naukowych i stowarzyszeń: Polskie

Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej, European Society for Paediatric Oncology (SIOP Europe), Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka, Stowarzyszenie Gen-i-już.

Działalność popularyzatorska i społeczna

Dorobek Pani Doktor Dawidowskiej obejmuje także działalność popularyzatorską. Habilitantka działa w stowarzyszeniu Gen-i-już, prowadzi wykłady i warsztaty w zakresie genetyki, onkologii i profilaktyki nowotworów dla wszystkich grup wiekowych: dzieci przedszkolnych, szkolnych, uczniów gimnazjów i seniorów. Prowadzi regularne warsztaty w Instytucie Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu, wykłady w ramach Nocy Biologów, Nocy Naukowców, Poznańskiego Festiwalu Nauki i Sztuki i Mobilnej Akademii Nauki (dla dzieci szkół podstawowych). W ramach upowszechniania nauki współpracuje też z portalem edukacyjnym onkologia-dziecieca.pl, adresowanym do lekarzy pierwszego kontaktu, hematologów, onkologów, pediatrów i opiekunów osób chorych na nowotwory układu krwiotwórczego.

Podsumowanie

W oparciu o przedstawioną do oceny dokumentację stwierdzam, że dr n. biol. Małgorzata Dawidowska w pełni spełnia kryteria ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego zgodnie z warunkami Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2017 poz. 1789). Habilitantka jest dojrzałym i samodzielnym naukowcem, posiada oryginalny i znaczący dorobek naukowy, dydaktyczny i popularyzatorski, a cykl publikacji pt. „Ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci w ujęciu badań podstawowych i translacyjnych” stanowi istotny wkład w rozwój nauk medycznych.

Zgodnie z art. 179 ust 1. Ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1669) mam zatem zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu wnioszek o nadanie dr n. biol. Małgorzacie Dawidowskiej stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Lublin, 13.06.2019

