

Prof. dr hab. n. med. Jacek Roliński
KATEDRA I ZAKŁAD IMMUNOLOGII KLINICZNEJ
UNIwersYTET MEDYCZNY W LUBLINIE

ul. Chodźki 4a
20-093 Lublin

Tel. (0-81) 448 64 20
fax (0-81) 448 64 21
e-mail: jacek.rolinski@gmail.com

Lublin dn. 08.11.2023 r.

**Ocena dorobku naukowo-dydaktycznego oraz osiągnięcia naukowego w postępowaniu
habilitacyjnym Dr n. o kult. fiz. Pauli Dobosz Kierownika Zakładu Genetyki i Genomiki
Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie**

Przebieg pracy zawodowej

Dr n. o kult. fiz. Paula Dobosz ukończyła studia na wydziale Biologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w 2008 roku - specjalizacja: genetyka molekularna i biologia rozrodu. Tematem pracy magisterskiej była „Ekspresja genu *Atp7a* w liniach komórkowych mysich hepatocytów”. Następnie rozpoczęła studia doktoranckie w Centrum Kształcenia Podyplomowego w Warszawie – studia te ukończyła bez obrony doktoratu. Tytuł doktora n. o kult. fiz. uzyskała w 2015 roku na Akademii Wychowania Fizycznego Józefa Piłsudskiego w Warszawie. Tytuł rozprawy doktorskiej: „Osobowość i seksualność sportowców uprawiających dyscypliny rodzajowo męskie i kobiece, na przykładzie tancerzy i karateków”. Ponadto w 2011 roku ukończyła Studia Podyplomowe z Seksuologii Klinicznej, w 2015 roku uzyskała tytuł magistra psychologii w specjalizacji psychologia kliniczna, w 2018 roku uzyskała tytuł magistra medycyny genomowej Cambridge University, UK na podstawie pracy „Checkpoint genes involved in the immunological synapse functioning in bladder cancer – bioinformatical analysis of the promoter regions revealed by the TCGA data” W latach 2016 – 2019 pracowała w ramach post-doc na Uniwersytecie w Tel Avivie, Sackler Faculty of Medicine, Oncology Department, Cancer Research Centre, The Chaim Sheba Medical Centre. W 2018 roku odbyła krótkoterminowy staż w Lombardi Comprehensive Cancer Centre, Georgetown University, Washington D.C. w USA, gdzie uczyła się zaawansowanych technik hodowli komórkowych, które były bezpośrednio pobrane od pacjentów onkologicznych. Ponadto w latach 2008 – 2010 pracowała w Międzynarodowym Instytucie Biologii

Molekularnej i Komórkowej w Warszawie, gdzie pomagała w realizacji zleconych zadań naukowo-laboratoryjnych genetyki molekularnej. W tym samym czasie była doktorantką w Zespole Kliniczno-Badawczym Endokrynologii, Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk w Warszawie. Od 2010 do 2014 roku pracowała początkowo w Instytucie Genetyki „Generacja” w Warszawie, która następnie była przekształcona przez Habilitantkę w Fundację „Zobacz – Jestem”. Od 2010 do 2015 roku była doktorantką w Akademii Wychowania Fizycznego im Józefa Piłsudskiego w Warszawie. W latach 2018 – 2020 pracowała jako wolontariusz naukowy w zakresie immunonkologii w I Klinice Hematologii, Onkologii i Medycyny Wewnętrznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. W latach 2018 – 2022 pracowała jako dyrektor ds. rozwoju naukowego oraz jako konsultant naukowy w MNM Diagnostics. Od 2021 do dziś pracuje w Centralnym Szpitalu Klinicznym MSWiA w Warszawie jako kierownik Zakładu Genetyki i Genomiki.

Działalność naukowa

Dr n. o kult. fiz. Paula Dobosz jest autorem lub współautorem 25 prac o łącznym **IF 94,455 i 2305 pkt MEiN** z czego 14 prac to prace oryginalne (**IF – 66,547 i 1579 pkt MEiN**) a 11 – to prace poglądowe (**IF 27,908 i 700 pkt MEiN**). Liczba cytowani (wg Web of Science Core Collection) – 197, bez autocytowań 188, **Indeks Hirscha – 6**. Kandydatka podaje w swoim autoreferacie wyższą punktację, jednak jest to spowodowane doliczeniem do łącznej punktacji listu do redakcji czasopisma „Nature”, które nie nosi znamion pracy naukowej i Recenzent nie może tego uznać. Znajduje to odzwierciedlenie w analizie bibliometrycznej dostarczonej przez Kandydatkę. Nie umniejsza to jednak dorobku Kandydatki.

Uzupełnieniem dorobku Kandydatki są rozdziały w monografiach naukowych:

1. „Immunogenetyka: dziedziczne choroby układu odpornościowego” Barbara Lisowska-Groszperre, Alain Fischer, Paula Dobosz; rozdział w książce „Genetyka Medyczna i Molekularna”, aktualizacja, red. Nauk. J. Bał, Wyd. PZWL 2022
2. „Diagnostyka serologiczna zakażeń SARS-CoV-2” Paula Dobosz, Tomasz Dzieciatkowski; rozdział w książce „Koronawirus SARS-CoV-2. Zagrożenie dla współczesnego świata.” Red. Tomasz Dzieciatkowski, Krzysztof Filipiak; PZWL 2020

3. „Diagnostyka molekularna zakażeń SARS-CoV-2” Paula Dobosz, Tomasz Dzieciatkowski; rozdział w książce „Koronawirus SARS-CoV-2. Zagrożenie dla współczesnego świata.” Red. Tomasz Dzieciatkowski, Krzysztof Filipiak; PZWL 2020

4. „Wirus SARS-CoV-2 wywołujący COVID-19 – wytyczne ECDC” Tomasz Dzieciatkowski, Paula Dobosz; rozdział w książce „W gabinecie lekarza specjalisty. Choroby zakaźne: Wirus SARS-CoV-2 wywołujący COVID-19” Wyd. PZWL 2020

Streszczenia na zjazdach międzynarodowych – łącznie 10 doniesień

Dorobek Kandydatki można podzielić na pracę naukową związaną z przedstawionym do recenzji osiągnięciem naukowym będącym cyklem powiązanych ze sobą tematycznie artykułów naukowych oraz dorobek obejmujący inne tematy badawcze, którymi zajmowała się lub zajmuje Habilitantka.

Podstawowym obszarem, poza przedstawionym osiągnięciem naukowym, który był eksplorowany przez Kandydatkę była biologia wirusa SARS-CoV-2, zarówno w aspekcie diagnostyki immunologicznej, jak i molekularnej, jak również samej biologii choroby. W wyniku prac prowadzonych przez Habilitantkę w tym zakresie powstały publikacje oraz rozdziały w monografiach.

Innym obszarem zainteresowań Kandydatki jest badanie wariantów genetycznych charakterystycznych dla populacji Polski. Habilitantka jest autorką i realizatorką projektu „Nasze Genomy” stanowiącego bazę tych genetycznych wariantów. Efektem tego działania jest funkcjonujący projekt oraz publikacja: Kaja E, Lejman A, Sielski D, Sypniewski M, Gambin T, Dawidziuk M, Suchocki T, Golik P, Wojtaszewska M, Mroczek M, Stępień M, Szyda J, Lisiak-Teodorczyk K, Wolbach F, Kołodziejska D, Ferdyn K, Dąbrowski M, Woźna A, Żytkiewicz M, Bodora-Troińska A, Elikowski W, Król ZJ, Zaczyński A, Pawlak A, Gil R, Wierzba W, Dobosz P, Zawadzka K, Zawadzki P, Sztromwasser P. ***The Thousand Polish Genomes — A Database of Polish Variant Allele Frequencies***. International Journal of Molecular Sciences. 2022; 23(9):4532. <https://doi.org/10.3390/ijms23094532>

Ponadto Kandydatka przebywając na stażach naukowych w Tel Avivie, Sackler Faculty of Medicine, Oncology Department, Cancer Research Centre, The Chaim Sheba Medical Centre oraz w Lombardi Comprehensive Cancer Centre, Georgetown University, Washington D.C. brała udział w licznych badaniach z zakresu genetyki molekularnej, bioinformatyki, technik hodowli komórkowych w tym hodowli organoidów. Zainteresowania te zaowocowały publikacjami w czasopismach z IF.

Ponadto Kandydatka była członkiem zespołów wykonawczych w następujących projektach:

1. “Badanie kliniczne w zakresie poszukiwania markerów genetycznych odpowiedzialnych za intensywność przebiegu choroby COVID-19, wśród pacjentów z towarzyszącymi chorobami krążeniowo-oddechowymi (szczególna grupa wysokiego ryzyka)”, ABM nr 2020/ABM/COVID19/0022 Projekt zakończony
2. “Opracowanie innowacyjnego testu diagnostycznego do oceny przebiegu COVID-19 oraz powikłań pochorobowych z wykorzystaniem analizy całogenomowej” NCBiR nr. SZPITALE-JEDNOIMIENNE/2/2020. Projekt zakończony
3. “Ocena aktywności immunologicznej mieszkańców Polski poddawanych szczepieniu przeciwko SARS COV-2” nr 2021/ABM/COVID19/CSKMSWiA Projekt w trakcie realizacji
4. ECDC Epiconcept “European study to measure COVID-19 vaccine effectiveness against confirmed SARS-CoV-2 using healthcare worker cohorts” Projekt w trakcie realizacji

Osiągnięcie naukowe – cykl siedmiu powiązanych tematycznie artykułów naukowych.

Dr n. o kult. fiz. Paula Dobosz wskazała jako osiągnięcie* wynikające z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.) cykl siedmiu powiązanych tematycznie artykułów naukowych pod tytułem: „Genetyka synapsy immunologicznej w immunoterapii nowotworów z wykorzystaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontroli.” W jego skład wchodzi następujące artykuły:

1. **Dobosz, P.**, Stempor, P. A., Roszik, J., Herman, A., Layani, A., Berger, R., Avni, D., et al. (2019). Checkpoint Genes at the Cancer Side of the Immunological Synapse in Bladder Cancer. *Translational Oncology*, Vol. 13, (2), Feb 2020, 193-200; <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2019.10.018> IF: 4,803 MEiN: 100 pkt
2. Stempor PA, Avni D, Leibowitz R, Sidi Y, Stępień M, Dzieciatkowski T, **Dobosz P.** Comprehensive Analysis of Correlations in the Expression of miRNA Genes and Immune Checkpoint Genes in Bladder Cancer Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(5):2553. <https://doi.org/10.3390/ijms22052553> IF: 6,208 MEiN: 140 pkt
3. **Dobosz P.**, Stempor PA, Ramírez Moreno M, Bulgakova NA. Transcriptional and post-transcriptional regulation of checkpoint genes on the tumour side of the immunological synapse. *Heredity (Edinb)*. 2022 Jul;129(1):64-74. doi:

10.1038/s41437-022-00533-1. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35459932; PMCID: PMC9273643. IF: 3,832 MEiN: 140 pkt

4. Roszik, J., Markovits, E., **Dobosz, P.** et al. TNFSF4 (OX40L) expression and survival in locally advanced and metastatic melanoma. *Cancer Immunol Immunother* 68, 1493–1500 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00262-019-02382-0> IF: 6,968 MEiN: 140 pkt
5. Moran Gadot, Mordechay Gal, **Paula Dobosz**, Zohar Dotan, Jacob Ramon, Raanan Berger, Dror Avni, Eduard Fridman, Raya Leibowitz, Associations between T cell infiltration, T cell receptor clonality, histology and recurrence in renal cell carcinoma, *Clinical and Experimental Immunology*, Volume 205, Issue 2, August 2021, Pages 160–168, <https://doi.org/10.1111/cei.13608> IF: 5,732 MEiN: 100 pkt
6. **Dobosz P**, Stępień M, Golke A, Dzieciatkowski T. Challenges of the Immunotherapy: Perspectives and Limitations of the Immune Checkpoint Inhibitor Treatment. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 5;23(5):2847. doi: 10.3390/ijms23052847. PMID: 35269988; PMCID: PMC8910928. IF: 6,208 MEiN: 140 pkt
7. **Dobosz P**, Dzieciatkowski T. The Intriguing History of Cancer Immunotherapy. *Front Immunol*. 2019 Dec 17;10:2965. doi: 10.3389/fimmu.2019.02965. PMID: 31921205; PMCID: PMC6928196. IF: 8,786 MEiN: 140 pkt

Łączna punktacja bibliometryczna tych publikacji wg bazy Web of Science Core Collection wynosi **36,750 IF** i 900 pkt MEiN. Habilitantka przedstawiła również oświadczenie swoje i współautorów wskazujące na merytoryczny wkład w powstanie każdej z tych publikacji.

Kandydatka swoje zainteresowania wiąże głównie z funkcjonowaniem synapsy immunologicznej w chorobach nowotworowych oraz zastosowaniem w leczeniu onkologicznym inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych. W prezentowanym cyklu publikacji Habilitantka pokazuje funkcjonowanie wybranych elementów synapsy immunologicznej na przykładzie raka pęcherza moczowego, czerniaka, raka nerki.

W pracy Stempor PA, Avni D, Leibowitz R, Sidi Y, Stępień M, Dzieciatkowski T, Dobosz P. Comprehensive Analysis of Correlations in the Expression of miRNA Genes and Immune Checkpoint Genes in Bladder Cancer Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(5):2553. <https://doi.org/10.3390/ijms22052553> Kandydatka z zespołem wskazała, że zaburzenia w tworzeniu się prawidłowych synaps immunologicznych i wchodzących w ich skład cząsteczek takich jak PD-1/PD-1L mogą być modulowane przez takie czynniki transkrypcyjne jak białka BACH-2, MAFK, czy NFE2L2, a ekspresja tych

czynników podlega kontroli przez takie cząsteczki jak miRNA: miR-15a i miR-15b. cząsteczki te mogą stać się celami dla przyszłych terapii. Wg recenzenta jest to cenny wkład w rozwój przyszłych kierunków badań nad nowymi sposobami leczenia nowotworów.

W kolejnej pracy: Roszik, J., Markovits, E., Dobosz, P. et al. TNFSF4 (OX40L) expression and survival in locally advanced and metastatic melanoma. *Cancer Immunol Immunother* 68, 1493–1500 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00262-019-02382-0>. Habilitantka wraz z zespołem wykazała, że poziom ekspresji białka wchodzącego w skład synapsy immunologicznej OX40L (TNFSF4) istotnie wiąże się z różnicami w przebiegu choroby, a także w odpowiedzi na leczenie przy pomocy przeciwciał anty PD-1/PD-1L. Niższa ekspresja mRNA dla tego białka wiązała się zarówno ze słabszą odpowiedzią na leczenie, jak również z szybszą progresją choroby i krótszym całkowitym czasem przeżycia. Co interesujące, nie wykazano korelacji ekspresji OX40L z którąkolwiek z pozostałych znanych cząsteczek immunologicznych punktów kontroli. Badanie to pokazuje, że cząsteczka OX40L może być traktowana jako biomarker odpowiedzi na leczenie przeciwciałami anty PD-1/PD-1L. Wg oceniającego jest to bardzo cenna obserwacja.

Następnym zadaniem badawczym Kandydatki była ocena nie tylko ekspresji białek immunologicznych punktów kontroli, ale także ocena populacji komórek TILs (ang. tumour-infiltrating lymphocytes, TILs) na przykładzie jasnokomórkowego raka nerki (ang. clear-cell renal cell carcinoma, ccRCC) oraz niejasnokomórkowego raka nerki (ang. non-clear cell renal carcinoma, nccRCC). Kandydatka zaobserwowała wysoką heterogenność limfocytów naciekających guz. W przypadku ccRCC niska klonalność limfocytów T oraz ich ogólnie mała liczba została powiązana z gorszym rokowaniem i częstszymi nawrotami choroby. Jednakże TILs były liczniej reprezentowane w guzach ccRCC niż miało to miejsce w przypadku nccRCC. Zatem kwestią drugorzędową stała się ich ewentualna anergia i niezdolność do działania, ponieważ sam brak limfocytów T wewnątrz guza może już tłumaczyć niepowodzenia związane z zastosowaniem leków z grupy inhibitorów immunologicznych punktów kontroli. Cenną uwagą jaka została zawarta w artykule, którego współautorką jest Habilitantka jest stwierdzenie, że leczenie z zastosowaniem innych form terapii, na przykład terapii celowanych z zastosowaniem inhibitorów BRAF czy MAPK, może zmieniać mikrośrodowisko nowotworu prowadząc do zmniejszania liczby TILs wewnątrz guza, tym samym redukując szanse na ewentualne powodzenie późniejszej immunoterapii.

Kandydatka swoje badania sprawnie przedstawia na tle szybko rozwijających się badań w naukach podstawowych. W artykule: Dobosz P, Stempor PA, Ramírez Moreno M,

Bulgakova NA. Transcriptional and post-transcriptional regulation of checkpoint genes on the tumour side of the immunological synapse. *Heredity* (Edinb). 2022 Jul;129(1):64-74. doi: 10.1038/s41437-022-00533-1. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35459932; PMCID: PMC9273643 omawia podstawy biologiczne działania immunoterapii, przedstawia obszary badań w których należy się spodziewać nowych odkryć i podkreśla wartość terapii immunologicznych jako tych, które są jednymi z najskuteczniejszych do tej pory stosowanych sposobów leczenia przeciwnowotworowego. Jednocześnie w artykule: Dobosz P, Stępień M, Golke A, Dzieciatkowski T. Challenges of the Immunotherapy: Perspectives and Limitations of the Immune Checkpoint Inhibitor Treatment. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 5;23(5):2847. doi: 10.3390/ijms23052847. PMID: 35269988; PMCID: PMC8910928 wskazuje na wiele wyzwań stojących przed immunoterapią, związanych mikrośrodowiskiem nowotworu, wiekiem chorych, gospodarką hormonalną, a także mikrobiomem chorego. Tak szerokie spojrzenie na zagadnienie immunoterapii świadczy o dojrzałości naukowej Kandydatki.

Należy podkreślić, że badania prowadzone przez Kandydatkę stanowią cenny wkład dla badań nad immunoterapią w różnych chorobach nowotworowych. Prace przeprowadzone do tej pory przez Kandydatkę są solidną podstawą do dalszych badań na tym polu i świadczą o doskonałym jej przygotowaniu do w pełni samodzielnej dalszej pracy naukowej.

Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Kandydatka na przestrzeni lat była lub jest autorką wielu działań edukacyjnych i szkoleniowych. Do najważniejszych należy zaliczyć:

1. Pomysłodawczyni i główna organizatorka międzynarodowej, a zarazem pierwszej polskiej konferencji w obszarze Medycyny Genomowej (www.genomicmedicine.pl); głównymi instytucjami organizującymi stały się Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie oraz Ambasada Wielkiej Brytanii i Irlandii Północnej w Polsce (2022 rok)
2. Autorka pierwszej polskiej książki popularno-naukowej na temat genetyki nowotworów „Fakty i Mity Genetyki Nowotworów”, wyd. Filia na Faktach, premiera: zima 2022/2023
3. Od roku 2019 – do dzisiaj twórczyni, a następnie Redaktor Naczelna Magazynu Genetyka (www.genetyka.bio);
4. Od roku 2019 – do dzisiaj organizatorka cyklicznych spotkań z naukowcami i klinicystami w ramach ScienceCafe dla członków Stowarzyszenia Absolwentów Oxford I Cambridge w Polsce

5. W latach 2018 – 2019 konsultant naukowy i tester 4-częściowego kursu z dziedziny genomiki “Bacterial Genomes: 1: Disease Outbreaks and Antimicrobial Resistance; 2: From DNA sequence to protein function; 3: Accessing and Analysing 23 Microbial Genome Data Comparative genomics; 4: ACT and ARTEMIS”, kurs realizowany przez platformę Future Learn, a tworzony przez Wellcome Genome Campus, Hinxton, Cambridge, UK
6. W latach 2017 – 2018 założycielka post-doc society na Uniwersytecie w TelAvivie oraz organizatorka comiesięcznych spotkań ScienceCafe w ramach tej organizacji
7. W latach 2008 – 2010 wykładowca i szkoleniowiec w ramach kursów obejmujących podstawowe techniki laboratoryjne z genetyki molekularnej; kursy organizowane w Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
8. W latach 2007 – 2008 współorganizacja Festiwalu Nauki w Krakowie

Należy wspomnieć, że Habilitantka prowadzi również działalność popularno – naukową w zakresie swoich zainteresowań w różnych mediach elektronicznych.

Wnioski końcowe

Reasumując, stwierdzam, osiągnięcie naukowe jak i pozostały dorobek naukowy oraz osiągnięcia zawodowe Dr n. o kult. fiz. Pauli Dobosz, spełniają warunki określone w art. 219 ust.1 i 2 Ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z dnia 20 lipca 2018 roku (Dz. U. z 2021 r. poz.478 z późn. zm.). Osiągnięcie naukowe świadczy o jej zaangażowaniu w pracę naukową. Na podstawie dokonanej oceny osiągnięcia i dorobku naukowego mam przyjemność przedłożyć Radzie Naukowej Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi wniosek o dopuszczenie Dr n. o kult. fiz. Pauli Dobosz do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

K I E R O W N I K
Katedry i Zakładu Immunologii Klinicznej
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
prof. dr hab. n. czed. Jacek Rolirski

