



Prof. dr hab. med. Michał Woźniak
Katedra i Zakład Chemii Medycznej
Gdański Uniwersytet Medyczny

Gdańsk, dnia 28.09.2022r.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
zastępca przewodniczącego
prof. dr hab. Małgorzata Pochońska-Okolów

Wpł. 14-10-2022
M. Pochońska-Okolów

**Ocena osiągnięcia naukowego, zgłoszonego do postępowania
habilitacyjnego, istotnej aktywności naukowej oraz działalności
dydaktycznej, organizacyjnej i promującej naukę
Pani dr n. med. Moniki Pazgan-Simon**

Informacje ogólne

Pani Dr n. med. Monika Pazgan-Simon ukończyła studia medyczne na Akademii Medycznej we Wrocławiu na Wydziale Lekarskim (obecnie Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu) w 2003 roku. W latach 2004-2009 odbyła dzienne studia doktoranckie w Klinice Chorób Zakaźnych, które zostały zakończone egzaminem i publiczną obroną rozprawy: „Znaczenie zakażenia poliomawirusami JCV, BCK u pacjentów zakażonych HIV-1, z zaawansowanym niedoborem odporności”.

W czasie studiów spędziła 6 miesięcy w Grenoble (Francja) jako stypendystka programu Erasmus. W latach 2003-2004 pracowała jako lekarz stażysta w Dolnośląskim Centrum Onkologii we Wrocławiu, w latach 2005-2011 jako młodszy asystent w Katedrze i Klinice Chorób Zakaźnych, Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych we Wrocławiu. Do 2012r. pełniła obowiązki starszego asystenta w I Oddziale Chorób Zakaźnych Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu. Od 2012r. pracuje jako nauczyciel akademicki w Klinice Chorób Zakaźnych i Hepatologii Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Pani Dr n. med. Monika Pazgan-Simon, specjalista chorób zakaźnych i hepatologii, brała udział w licznych krajowych i międzynarodowych szkoleniach oraz konferencjach naukowych poświęconych szeroko pojętej tematyce chorób zakaźnych, chorób wątroby i pierwotnego raka wątroby.

Ocena istotnej aktywności naukowej

Dorobek naukowy dr. n. med. Moniki Pazgan-Simon według analizy bibliograficznej Działu Informacji Naukowej i Bibliografii Biblioteki Głównej UM Wrocław obejmuje łącznie 69 publikacji pełnotekstowych, w tym 28 w czasopiśmie posiadających współczynnik oddziaływania IF. Dorobek obejmuje 38 prac oryginalnych, a także prace przeglądowe i kazuistyczne.

Całkowity dorobek naukowy wynosi 77.355 punktów IF oraz 2033 punkty MNiSW. Po wyłączeniu 6 prac oryginalnych, tworzących osiągnięcia naukowe cyklu habilitacyjnego, dorobek naukowy wynosi 66.492 punkty IF oraz 1811 punktów MNiSW.

Liczba cytowań według Web of Science z 28.09.2022r. wynosi 309. Ponadto dr n. med. Monika Pazgan-Simon jest współautorką przynajmniej 52 streszczeń zjazdowych krajowych i zagranicznych.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych w 2010r. dorobek został powiększony o 75.466 punktów IF i 1920 punktów MNiSW co dowodnie świadczy o istotnym wzroście aktywności naukowej Kandydatki mierzonej według analizy bibliometrycznej.

Ocena osiągnięcia naukowego będące podstawą wniosku o stopień naukowy doktora habilitowanego, o którym mowa w art. 16 ustawy 3 zgodnie z rozporządzeniem ministra MNiSW z dnia 01.09.2011r.

Osiągnięcia naukowe będące podstawą o ubieganie się o stopień naukowy doktora habilitowanego stanowi cykl sześciu oryginalnych publikacji pod wspólnym tytułem: „Badania nad czynnikami progresji przewlekłych chorób wątroby o zróżnicowanej etiologii i rozwoju pierwotnego raka wątroby”. W czterech publikacjach Habilitantka jest pierwszym autorem, a w dwóch ostatnim. Sumaryczna ilość punktów IF osiągnięcia naukowego wynosi 10.863, a punktów MNiSW 222.

1. Autorzy: Monika Pazgan-Simon, Sylwia Serafińska, Justyna Janocha-Litwin, Krzysztof Simon, Jolanta Zuwała-Jagiello
„Diagnostic Challenges in Primary Hepatocellular Carcinoma: Case report and Review of Literature", Case Report in Oncological Medicine, 2015, art. 878763, s.1-5

2. Autorzy: Jolanta Zuwała-Jagiello, Eugenia Murawska-Ciałowicz, Monika Pazgan-Simon,
„Increased circulating advanced oxidation protein products and high-sensitive troponin 1 in cirrhotic patients with chronic hepatitis C:a preliminary report", BioMed Res Int 2015 Vol art. 785570 (8s), tab. bibliog 43

3. Autorzy: Jolanta Zuwała- Jagiello , Krzysztof Simon, Michał Kukla, Eugenia Murawska-Ciałowicz, Joanna Górka- Dynysiewicz, Ewa Grzebyk, Monika Pazgan- Simon „ Increased circulating endocan in patients with cirrhosis: relations to bacterial infection and severity of disease" Journal of Physiology and Pharmacology 2017 68 2, 1730178

4. Autorzy: Monika Pazgan-Simon, Krzysztof Simon, Ewa Jarowicz, Katarzyna Rotter, Anna Szymanek-Pasternak, Jolanta Zuwała-Jagiello
„Hepatitis B treatment in hepatocellular carcinoma patients prolongs survival and reduce the risk of cancer recurrence", Clinical and Experimental Hepatology 2018, vol 4, 3 210-216.

5. Autorzy: Monika Pazgan-Simon, Jolanta Zuwała-Jagiello, Tomasz Menzyk, Martyna Bator, Aleksandra Derra, Andrzej Lekstan, Ewa Grzebyk, Krzysztof Simon, Michał Kukla „Serum betatrofin and irisin level in hepatocellular carcinoma” , Journal of Physiology and Pharmacology 2020, vol 70, 1, 113-123

6. Autorzy: Monika Pazgan-Simon, Michał Kukla, Jolanta Zuwała-Jagiello, Aleksandra Derra, Maryna Bator, Tomasz Menzyk, Andrzej Lekstan, Ewa Grzebyk, Krzysztof Simon „Serum visfatin and vaspin levels in hepatocellular carcinoma”, plos one 2020,15,1 1-13

Ad. 1.

Rak wątrobowokomórkowy będący trzecim, co do śmiertelności nowotworem na świecie staje się poważnym problemem medycznym, społecznym i stwarza prawdziwe wyzwanie przed światem nauki w związku z heterogennością przyczyn powstawania tego schorzenia. Ogólnie przyjmuje się, iż rozwój HCC związany jest z zakażeniem wirusami hepatotropowymi takimi jak HBV w Afryce i Azji, a HCV w Europie, Japonii i Stanach Zjednoczonych. Dodatkowe czynniki ryzyka to choroba alkoholowa oraz metaboliczna choroba stłuszczenia wątroby MAFL dawniej zwana niealkoholową chorobą stłuszczeniową wątroby (NAFLD). Ponadto, dodatkowymi czynnikami ryzyka nowotworzenia to otyłość i cukrzyca. Tutaj wypada zgodzić się z Habilitantką, iż w tej grupie chorych, która zaczyna pojawiać się w krajach wysokorozwiniętych w tym i w Polsce brakuje czułych i swoistych markerów inicjacji schorzenia oraz progresji nowotworzenia. W tych przypadkach wzrost stężenia alfa-fetoproteiny (AFP) stwierdza się dopiero w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej wątroby. W związku z tym pierwsza publikacja oparta na pojedynczych, niefortunnie przebiegających przypadkach, związanych z ujemnym wynikiem AFP, była dobrym motywem do podjęcia przez Habilitantkę pracy nad nowymi biomarkerami.

Habilitantka w cyklu publikacji będących przedmiotem osiągnięcia naukowego założyła, iż istniejące biomarkery raka wątrobowokomórkowego HCC, z których najważniejszym jest AFP jako podstawowy biomarker nowotworu wątroby nie są wystarczające.

Recenzent z prawdziwym uznaniem i dużą dozą sympatii zauważa krytyczne podejście Habilitantki do swojej porażki terapeutycznej, związanej z Pacjentem, z wątpliwym wynikiem USG, gdzie wynik badania tego biomarkera okazał się negatywnym i nie podjęto w związku z tym radykalnej terapii, natomiast okazało się podczas kolejnego badania USG że Pacjent jednak choruje na HCC, co więcej w stadium, gdzie operacja nie przyniosłaby już korzyści. Podobny scenariusz dotyczy ok. 30 % Pacjentów ze względu na brak wiarygodnego markera HCC.

Oceniający z dużą aprobatą zwrócił uwagę na zasadność podjęcia badań przez Habilitantkę, która jest lekarzem praktykiem i która poruszyła ten problem diagnostyczny już w pierwszej publikacji z cyklu habilitacyjnego.

Habilitantka zbadała imponującą ilość nowych biomarkerów o potencjalnej użyteczności w diagnostyce HCC tj., endokan, betatrofina, iryzyna, visfatyna, vaspina.

Ad.2

W następnych publikacjach Pani Doktor zwróciła uwagę na biomarkery procesu zwłóknienia wątroby oraz procesu oksydacji białek. W publikacji tej wykazała, iż stężenie całkowitego białka osocza jak i oksydacji albuminy, które nie są bezpośrednio parametrami wydolności wątroby dają istotne informacje wspomagające ocenę ryzyka wystąpienia progresji i zaawansowania choroby wątroby u Pacjenta. Na uznanie zasługuje podkreślenie znaczenia zmian stężenia troponiny T, w ocenie ryzyka kardiologicznego u osób chorujących na zwłóknienie wątroby i HCV.

Ad.3

W kolejnej publikacji Habilitantka podjęła analizie parametry stężenia endokanu (będącego proteoglikanem) w surowicy Pacjentów z marskością wątroby, co może mieć znaczenie w ocenie funkcjonowania komórek układu odpornościowego, zaburzenie których inicjuje proces nowotworowy i jego progresję.

Autorkę interesowała rola endokanu jako czynnika ściśle związanego z przeciwbakteryjną reakcją zapalną oraz korelacją pomiędzy stężeniem tego biomarkera a uszkodzeniem śródbłonna i zaawansowaniem marskości wątroby.

Co ciekawe publikacje z innych ośrodków naświetlają rolę endokanu w nowotworzeniu i progresji HCC.¹

Endokan, specyficznie wydzielany przez komórki śródbłonna, np. po stymulacji TNF- α , VEGF, FGF-2 oraz HGF/SF²

Wiąże się do HGF/SF i zwiększa jego mitogenną aktywność, co oprócz naprawy tkanek po infekcji może mieć znaczenie w onkogenezie.³

¹ Wahb, Amany Mohamed Salah Eldin et al. "Circulating microRNA 9-3p and serum endocan as potential biomarkers for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma." *World journal of hepatology* vol. 13,11 (2021): 1753-1765. doi:10.4254/wjh.v13.i11.1753

² Sarrazin, S et al. "Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy." *Biochimica et biophysica acta* vol. 1765,1 (2006): 25-37. doi:10.1016/j.bbcan.2005.08.004

³ Scherpereel, Arnaud et al. "Overexpression of endocan induces tumor formation." *Cancer research* vol. 63,18 (2003): 6084-9.

W sposób szczególny trafność markera - endokanu podkreśla najnowsza praca przeglądowa z Tajwanu podkreślające znaczenie diagnostyczne i terapeutyczne w chorobach nowotworowych.⁴

Ad. 4.

W następnej publikacji o charakterze pogładowym, Pani Doktor zaproponowała wyhamowanie procesu replikacji wirusa HBV jako manewru terapeutycznego o istotnym wpływie na zmniejszenie ryzyka rozwoju pierwotnego raka wątroby i spowolnienia przebiegu choroby. Konkluzja publikacji jest taka, **iż terapia przeciwwirusowa powinna być prowadzona u pacjentów w sposób ciągły, niezależnie od prowadzonej terapii onkologicznej.** Habilitantka wykazuje, **iż łączenie technik leczniczych szczególnie chirurgicznych z terapią przeciwwirusową istotnie wydłuża życie pacjentów.**

Ad. 5. i 6.

Dwie kolejne publikacje stanowią oryginalne uzupełnienie osiągnięcia naukowego Habilitantki oraz podejmują problem wybranych markerów metabolicznych u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby i jej marskością związanych z jedynie cukrzycą i zespołem metabolicznym, powikłanych rakiem wątrobowokomórkowym.

Habilitantka stwierdziła iż progresja choroby u tej grupy Pacjentów jest wolniejsza, a pojawiająca się marskość dość rzadko przybiera postać zdekompensowaną.

Ta grupa pacjentów zaczyna dominować w obrazie HCC w wielu rozwiniętych krajach(np. USA, UE), w tym w Polsce, gdzie liczba tego typu Pacjentów istotnie wzrasta.

W stanach otyłości, cukrzycy i zespołu metabolicznego pojawia się insulinooporność, będąca początkiem uruchomienia prozapalnej kaskady, aktywacji angiogenezy i nasilenia proliferacji komórkowej.

Obserwowana dysregulacja tkanki tłuszczowej związana z otyłością, brakiem równowagi pomiędzy adipokinami, co skutkuje nasileniem procesu stłuszczenia, zapalenia i włóknienia w tkance wątroby. Nierzadko w konsekwencji prowadzi do procesu onkogenezy.

⁴ Pan, Ke-Fan et al. "Proteoglycan Endocan: A multifaceted therapeutic target in Cancer." *Biochimica et biophysica acta. Reviews on cancer* vol. 1877,1 (2022): 188672. doi:10.1016/j.bbcan.2021.188672

Habilitantka badała markery metaboliczne u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby i marskością tegoż narządu, powiązanych z cukrzycą i zespołem metabolicznym.

Badała też równoległe znaczenie markerów metabolicznych u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby związaną z zakażeniem wirusami hepatotropowymi.

Oceniający z uznaniem stwierdza, iż publikacje Habilitantki należą do **pierwszych w literaturze światowej, oceniających istotność adipokin w patogenezie i monitorowaniu rozwoju raka wątrobowokomórkowego**. W pracy zatytułowanej „Osoczowy poziom betatrofiny i iryzyny u pacjentów w raku wątrobowokomórkowym” Habilitantka oceniała podwyższony poziom betatrofiny w chorobie tłuszczeniowej wątroby i w cukrzycy oraz poziom iryzyny jako nowej adipokiny, istotnej dla metabolizmu tkanki tłuszczowej.

Betatrofina wytwarzana jest w wątrobie oraz tkance tłuszczowej i wykazuje odmienną od innych adipokin z uwagi na brak w strukturze domeny fibrynogenu. Obserwowano wzrost poziomu tej adipokiny w otyłości, cukrzycy w zwłóknieniu i chorobie tłuszczeniowej wątroby. Jak do tej pory nie zaobserwowano jej znaczenia w diagnostyce raka wątroby. Celem pracy była ocena znaczenia betatrofiny i iryzyny jako markera rozwoju nowotworu HCC oraz markera progresji tego nowotworu. Stężenie betatrofiny okazało się wyższe u pacjentów z marskością lub nowotworem związanym z infekcją wirusową, w stosunku do grupy pacjentów z marskością i nowotworem o innej etiologii. Stężenie betatrofiny wzrastało u pacjentów wraz z zaawansowaniem rozwoju choroby wątroby, co jest przydatne w różnicowaniu zaawansowania choroby wątroby. Natomiast nie wydaje się być dobrym markerem do wykluczania nowotworzenia.

Istotnym osiągnięciem Habilitantki było stwierdzenie faktu, iż stężenie iryzyny wyraźnie maleje u pacjentów z wykazaniem postępu zwłóknienia i zaawansowania choroby wątroby jak i w przypadku pacjentów ze stwierdzoną progresją choroby nowotworowej. W konkluzji, oznaczenie stężenia iryzyny wydaje się mieć istotne znaczenie w ocenie progresji choroby nowotworowej i rozsiewu guza. Oceniający z dużym uznaniem odnosi się do osiągnięcia związanego ze wskazaniem iryzyny jako biomarkera z uwagi na powiązania etymologii tej cząsteczki z antyczną historią medycyny. W mitologii starożytnych Greków Iris traktowana jest jako posłaniec bogów usługująca żonie Zeusa,

królowej Herze i jest przedstawiana jako uskrzydłona młoda kobieta niosąca symbol Kaduceusza, a więc dobrego posłańca dostarczającego istotnych informacji medykowi. O „nieziemskim” pochodzeniu iryzyny może świadczyć fakt, iż jest to białko wykazujące nowy kod inicjacji translacji w swojej syntezie. Jak do tej pory opisano zaledwie 42 ludzkich genów wykazujących nietypowy kodon inicjujący, inny niż AUG^{5,6}. W opinii recenzenta interesującego się molekularnymi i medycznymi aspektami mięśnia szkieletowego jako narządu endokrynnego u człowieka, odkrycie Habilitantki związane z iryzyną ma szczególną wartość, bo pozwala, poza aspektami onkologicznymi, na ocenę wpływu aktywności fizycznej na ogólny stan zdrowia i długowieczność.

Ad. 6.

Kolejna publikacja „Serum visfatin and vaspin levels in hepatocellular carcinoma” ocenia obecność dwóch nowych biomarkerów - visfatyny i vaspiny u pacjentów z marskością i rakiem wątrobowokomórkowym.

Visfatyna to fosforybozylotransferaza nikotynamidu, która jest wydzielana w tkance tłuszczowej ludzi i gryzoni, a vaspina to inhibitor proteazy serynowej i jest ona stosunkowo niedawno wyizolowaną adipokina, występująca w podskórnej oraz trzewnej tkance tłuszczowej. W badaniach Habilitantki, stężenie obu markerów było znacząco wyższe u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym w porównaniu do pacjentów z grupą kontrolną. Stężenia vaspiny wzrastały u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, niezależnie od etiologii marskości wątroby. Habilitantka stwierdza, iż wzrost stężenia visfatyny może być swego rodzaju mechanizmem kompensacyjnym dla insulinooporności nowotworu o etiologii HCV, co może również wskazywać na związek zakażenia HCV z rozwojem cukrzycy u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym. Wzrost stężenia vaspiny i visfatyny u pacjentów z marskością wątroby i stwierdzonym HCC, szczególnie u osób otyłych i diabetyków, może wskazywać na progresję rozwoju choroby wątroby i potwierdza rozwój pierwotnego raka tego narządu.

⁵ „Identification of evolutionarily conserved non-AUG-initiated N-terminal extensions in human coding sequences.” Ivaylo P. Ivanov, Andrew E. Firth, Audrey M. Michel, John F. Atkins and Pavel V. Baranov. 4220-4234. Nucleic Acids Research, 2011, Vol. 39, No. 10 doi: 10.1093/nar/gkr007

⁶ „Irisin: A New Code Uncover the Relationship of Skeletal Muscle and Cardiovascular Health During Exercise”. Frontiers in Physiology. Review. Published in 01 February 2021

W konkluzji, adipokiny mogą być nowymi, możliwymi markerami HCC, a zastosowana terapia przeciwwirusowa u pacjentów zakażonych HBV istotnie przyczynia się do wydłużenia życia i poprawy jego jakości. Publikacja wyników w impaktowanych czasopismach o sporym współczynniku oddziaływania IF dowodnie świadczy o znaczeniu jej dociekań naukowych dla rozwoju nauk onkologicznych. Recenzent z uznaniem podkreśla **fakt zacytowania publikacji Habilitantki dotyczących vaspiny oraz visfatyny w najnowszych pracach przeglądowych z roku 2021⁷ oraz 2022⁸**

Podsumowując, w opinii recenzenta podjęty cel badań jest wysoce oryginalny i wnosi niekwestionowane elementy nowości naukowej. Wyniki przeprowadzonych badań Habilitantka przedstawiła w postaci omówienia publikacji wchodzących w skład rozprawy. Najistotniejsze publikacje zostały zacytowane w pracach przeglądowych oraz są wysoko ocenione przez kompetentnych recenzentów w trakcie ich akceptacji do publikacji w renomowanych czasopismach naukowych. Publikacje wniosły szereg oryginalnych obserwacji, a należy zaznaczyć, iż charakterystyka przedstawionego osiągnięcia wyłaniała się często po podsumowaniu różnych rodzajów analiz i eksperymentów prowadzonych w okresie kilku lat, co dowodnie świadczy o konsekwentnie uporczywym dążeniu do realizacji precyzyjnie zaplanowanych celów badawczych. Habilitantka formułuje na podstawie uzyskanych wyników atrakcyjną hipotezę możliwości zastosowania nowych biomarkerów HCC, którą konsekwentnie udowadnia w publikacjach. Pragnę zauważyć, iż uzyskanie nowatorskich wyników odnośnie nowych biomarkerów wymagało sformułowania poprawnej hipotezy badawczej, wykonania ogromnej ilości badań i opanowania szeregu technik badawczych, co świadczy o dużej samodzielności naukowej Kandydatki. Należy podkreślić, iż badania, których wyniki stanowią osiągnięcie naukowe, były prowadzone przez Habilitantkę w ramach nawiązanej współpracy z innymi jednostkami, co wskazuje na to, iż miała znaczący, kluczowy udział w badaniach jako pomysłodawca, wykonawca lub kierownik. Powyższe wskazuje na dojrzałość naukową i na fakt, iż jest ona osobą bardzo pracowitą, kreatywną, zdolną do stawiania pytań i formułowania nowych hipotez naukowych. Dzięki posiadanej wiedzy teoretycznej, umiejętności posługiwania się technikami badawczymi, a także

⁷ Agarwal, S., Desai, S. "Vaspin and its relation to cancer (Review)". World Academy of Sciences Journal 3.6 (2021): 58.

⁸ Lin TC. Updated Functional Roles of NAMPT in Carcinogenesis and Therapeutic Niches. Cancers (Basel). 2022 Apr 19;14(9):2059. doi: 10.3390/cancers14092059. PMID: 35565188; PMCID: PMC9103253.

umiejętności pracowania w zespołach naukowych postawione hipotezy potrafi poprawnie udowodnić.

Uwagi krytyczne

Do przykrych obowiązków recenzenta należy szukanie braków i niedociągnięć osiągnięcia naukowego.

Biorąc pod uwagę oryginalność pomysłu Habilitantki, odnośnie poszukiwania nowych biomarkerów HCC, recenzent czuje niedosyt związany z zbyt skrótowym podejściu Habilitantki do, na pewno niedoskonałego, ale powszechnie uznawanego biomarkera, jaki stanowi AFP.

Recenzentowi brakuje podstawowych informacji związanych z analizą AFP jako glikoproteiny należącej do szerokiej grupy białek, w skład których wchodzi albumina ludzka i białko wiążące witaminę D i afamina. Recenzent proponuje aby w kolejnej publikacji o charakterze przeglądowym Habilitantka odniosła się do faktu, iż z genetycznego punktu widzenia AFP należy do wąskiej rodziny albuminoidów. Wszystkie te białka związane są z transportem kwasów tłuszczowych i hormonów, a afamina w szczególności ma zdolność wiązania antyoksydacyjnych tokoferoli, a w tym roku mija 100 lat od odkrycia witaminy E.

Recenzującemu brakuje informacji odnośnie roli AFP nie tylko jako biomarkera, ale cząsteczki która reguluje proliferację i przerzutowanie HCC.

Istotnym elementem, łączącym rodzinę albuminoidów, jest trójdomenowa struktura odwzorowująca bazalną strukturę albuminy.

Habilitantka w niewystarczającym stopniu zainteresowała się problemem fizjologicznej N-glikozylacji AFP, co odróżnia ją od albuminy ulegającej glikacji patologicznej. Kolejną post-translacyjną modyfikacją jakiej ulega AFP jest jej acetylowanie, a stwierdzono że właśnie acetylowana forma stymuluje progresję HCC.⁹

Z uwagi na fakt, iż recenzent interesuje się zawodowo chemią medyczną cząsteczek, w tym biomarkerów HCC, byłoby wskazane choćby pobieżne omówienie znaczenia reszty cukrowej N-glikanu AFP w ocenie diagnostycznej

⁹ Xue, Junhui et al. "Acetylation of alpha-fetoprotein promotes hepatocellular carcinoma progression." *Cancer letters* vol. 471 (2020): 12-26. doi:10.1016/j.canlet.2019.11.043

występowania tego biomarkera^{10, 11, 12} ; Świątecznym w tunelu może być publikacja z listopada 2020 roku¹³

Być może, precyzyjna analiza N-glikacji AFP umożliwi diagnozę pacjentów wykazujących negatywny test obecności AFP (30% pacjentów).

Poza problemem N-glikacji AFP, z uwagi na biologicznie agresywne fenotypy HCC, warto zwrócić również uwagę na MicroRNA-122 jako kluczowy regulator ekspresji AFP, który wpływa na agresywny fenotyp tego nowotworu¹⁴.

Niedosyt recenzenta wzbudza też brak odniesienia Kandydatki do istotnych aspektów wirusowego podłoża rozwoju HCC, a mianowicie do szczególnej budowy wątroby, w której hepatocyty wykazują braki rejestrowania immunologicznego infekcji DNA wirusów w infekcji wirusem HBV. Publikacja¹⁵ wskazuje, iż zależny od białka STING system rozpoznający DNA wirusa nie jest operatywny w ludzkich hepatocytach, co może prowadzić do chronicznego stanu zapalnego z dużym ryzykiem marskości i rozwoju HCC.

Podążając tym tropem myślenia, recenzentowi brakuje istotnych informacji odnośnie roli STING jako, być może, istotnego biomarkera.^{16, 17, 18}, a także targetu

¹⁰ Aberrant glycosylation and cancer biomarker discovery: a promising and thorny journey” Wang M. Zhu J. Lubman DM, Gao C Clin Chem Lab Med. 2019;57:407-416 ;

¹¹ Serum N-glycome biomarker for monitoring development of DENA-induced hepatocellular carcinoma in rat”. Fang M. Dewaele S. Zaho Y-P Mol Cancer. 2010;9:215

¹² M-glycan based models improve diagnostic efficacies in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma”. Fang M., Zhao Y-P. Zhou F-G. Int J Cancer. 2010;127:148-159

¹³ N-glycan fingerprint predicts alpha-fetoprotein negative hepatocellular carcinoma-A large-scale multicenter study.” Chenjun Huang, Meng Fang, Huijuan Feng, Lijuan Liu, Ya Li, Xuwen Xu, Hao Wang, Ying Wang, Lin Tong, Lin Zhou, Chunfang Gao.

¹⁴ MicroRNA122 is a key regulator of a-fetoprotein expression and influences the aggressiveness of hepatocellular carcinoma.” Kentaro Kojima, Akemi Takata, Charles Vadnais, Motoyuki Otsuka, Takeshi Yoshikawa, Masao Akanuma, Yuji Kondo, Young Jun Kang, Takahiro Kishikawa, Naoya Kato, Zhifang Xie, Weiping J. Zhang, Haruhiko Yoshida, Masao Omata, Alain Nepveu & Kazuhiko Koike

¹⁵ Lack of Immunological DNA Sensing in Hepatocytes Facilitates Hepatitis B Virus Infection.” Martin K. Thomsen, Ramya Nandakumar, Daniela Stadler, Antje Malo, Roser Marin Valls, Fan Wang, Line S. Reinert, Frederik Dagnæs-Hansen, Anne Kruse Hollensen, Jacob Giehm Mikkelsen, Ulrike Protzer, and Søren R. Paludan,

¹⁶ Hepatitis C Virus NS4B Protein Targets STING and Abrogates RIG-I-Mediated Type I Interferon-Dependent Innate Immunity.” Sayuri Nitta, Naoya Sakamoto, Mina Nakagawa, Sei Kakinuma, Kako Mishima, Akiko Kusano-Kitazume, Kei Kiyohashi, Miyako Murakawa, Yuki Nishimura-Sakurai, Seishin Azuma, Megumi Tasaka-Fujita, Yasuhiro Asahina, Mitsutoshi Yoneyama, Takashi Fujita, and Mamoru Watanabe;

¹⁷ „Hepatitis C Virus NS4B Can Suppress STING Accumulation To Evade Innate Immune Responses.” Guanghui Yi, Yahong Wen, Chang Shu, Qingxia Han, Kouacou V. Konan, Pingwei Li, C.Cheng Kao;

¹⁸ „Hepatitis C virus NS4B blocks the interaction of STING and TBK1 to evade host innate immunity.” Qiang Ding, Xuezhi Cao, Jie Lu, Bing Huang, Yong-Jun Liu, Nobuyuki Kato, Hong-Bing Shu, Jin Zhong

terapeutycznego w terapii HCC¹⁹, także ze względu na komórki otoczenia immunologicznego nowotworu²⁰ co może mieć istotne znaczenie dla rozwoju zaawansowanej immunoterapii²¹

Wydaje się, w opinii recenzenta, iż rola transbłonowego białka 173 zwanego STING (stimulator of interferon genes) jest niedoszacowana, biorąc pod uwagę fakt, iż w wątrobie jest ekspresjonowane w komórkach Kupffera, komórkach gwiaździstych i endoteliocytach wątroby, a zmieniona aktywność tegoż białka związana jest z infekcją wirusową HBV, co nie jest szczególnie oryginalne, bo wyżej wymieniony wirus jest DNA-wirusem, ale również stanem zapalnym wywołanym RNA wirusem typu C, w zespole NASH i związaną z tym zespołem marskością oraz HCC²².

Powyższe uwagi nie obniżają żadną miarą oryginalnych osiągnięć Habilitantki, a mogą pozwolić po ich uwzględnieniu na włączenie ich do kolejnych publikacji, które osiągną poziom dobrze oszlifowanego diamentu naukowego.

Inny dorobek naukowy

Habilitantka jest autorką lub współautorką kilkadziesiąt innych publikacji związanych z tematyką hepatologiczną i chorób zakaźnych. Część Jej publikacji dotyczy aktualnego problemu infekcji SARS-CoV-2

¹⁹ Thomsen, Martin K et al. "The cGAS-STING pathway is a therapeutic target in a preclinical model of hepatocellular carcinoma." *Oncogene* vol. 39,8 (2020): 1652-1664. doi:10.1038/s41388-019-1108-8

²⁰ Qi, Zhenhua et al. "Identification of prognostic biomarkers and correlations with immune infiltrates among cGAS-STING in hepatocellular carcinoma." *Bioscience reports* vol. 40,10 (2020): BSR20202603. doi:10.1042/BSR20202603

²¹ Rochigneux P, Chanez B, De Rauglaudre B, Mitry E, Chabannon C, Gilibert M. Adoptive Cell Therapy in Hepatocellular Carcinoma: Biological Rationale and First Results in Early Phase Clinical Trials. *Cancers* (Basel). 2021 Jan 13;13(2):271. doi: 10.3390/cancers13020271. PMID: 33450845; PMCID: PMC7828372.

²² („STING and liver disease”) Can Chen, Rui-Xia Yang, Hua-Guo Xu. *The Japanese Society of Gastroenterology*.

Działalność organizacyjna

Obecnie współpracuje z Politechniką Wrocławską w ramach grantu NCBiR dotyczącego analizy krwi ozdrowieńców COVID-19 i bierze udział w projektach naukowych finansowanych ze środków statutowych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Współpracowała z ośrodkami zagranicznymi, tj. Uniwersytet w Amsterdamie, Holandia, oraz Memorial Univerity St. Johns, Kanada.

Działa w 5-ciu towarzystwach naukowych.

Recenzowała prace dla 7-miu międzynarodowych periodyków naukowych

Prowadzi aktywną działalność dydaktyczną na Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu i jest opiekunem naukowym studentów.

Aktywnie uczestniczy w specjalistycznych zjazdach naukowych

Podsumowanie

Oceniając sylwetkę badacza, działalność akademicką, dorobek oraz osiągnięcia naukowe Habilitantki, stwierdzam z przyjemnością, iż działalność zawarta w publikacjach wnosi charakter innowacyjności i jest spójny tematycznie, związany z aspektami patogenezы i diagnostyki HCC. Publikacje Pani Dr n.med. Moniki Pazgan-Simon stanowią oryginalny i ważny wkład w rozwój nauki. Spełniają ustawowe wymogi stawiane w przewodzie habilitacyjnym. Dorobek naukowy Kandydatki mieści się w nurcie aktualnej problematyki współczesnej onkologii i biologii molekularnej HCC, wzbogaca ją o nowe informacje i hipotezy badawcze. Biorąc pod uwagę spójny, systematyczny rozwój naukowych Habilitantki oraz oryginalne wyniki uzyskane w rozprawie, można z pełnym przekonaniem określić Ją jako w pełni ukształtowanego badacza. Spełnia Ona zatem wszelkie warunki do uznania ją za samodzielnego pracownika nauki, zdolnego zarówno planować badania jak i kierować zespołami badawczymi.

Przedstawiona powyżej ocena dorobku jest podstawą mojego wniosku, który kieruję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o nadanie Jej stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych.

Michał Hoźniak