



Ocena

**dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego
oraz osiągnięcia naukowego pt. „Molekularne markery niedrobnokomórkowego
raka płuca w pozakomórkowych kwasach nukleinowych we krwi obwodowej”**

**dr n. med. Adama Artura Szpechcińskiego,
adiunkta w Zakładzie Genetyki i Immunologii Klinicznej
Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc
w Warszawie**

Dane biograficzne

Dr n. med. Adam Artur Szpechciński w 2004 r. ukończył studia na Akademii Techniczno-Rolniczej im. J.J. Śniadeckich w Bydgoszczy i uzyskał stopień zawodowy magistra inżyniera. W 2011 r., na podstawie rozprawy doktorskiej p.t. „Analiza molekularna wolnych-kraążących kwasów nukleinowych we krwi obwodowej chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca – perspektywa zastosowania w praktyce klinicznej” uzyskał stopień naukowy doktora nauk medycznych w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie. Rok później ukończył studia podyplomowe w Uniwersytecie Medycznym w Lublinie i uzyskał kwalifikacje zawodowe diagnosty laboratoryjnego. W okresie maj 2005 - czerwiec 2006 habilitant był zatrudniony w Katedrze i Zakładzie Histologii i Embriologii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu *Collegium Medicum* w Bydgoszczy na stanowisku starszego technika. Od września 2010 do chwili obecnej jest zatrudniony w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, początkowo (do sierpnia 2012 r.) na stanowisku starszego asystenta w Samodzielnej Pracowni Diagnostyki

Molekularnej i Immunologii, a następnie na stanowisku adiunkta w Zakładzie Genetyki i Immunologii Klinicznej.

Ocena dorobku naukowego

Na dorobek naukowy dr n. med. Adama Szpechcińskiego (zgodnie z informacjami pochodzącymi z analizy bibliometrycznej publikacji autorstwa/współautorstwa habilitanta przedstawionymi przez Dział Planowania Naukowego Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie) składają się 42 pełnotekstowe publikacje naukowe, w tym: 16 oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych, spośród których 11 zostało zamieszczonych w czasopismach posiadających *Impact Factor* (IF=31,213; KBN/MNiSW=270); 13 prac poglądowych, z których 3 zostały opublikowane w czasopismach posiadających IF (IF=6,119; KBN/MNiSW=50) oraz 6 prac popularno-naukowych. Łączna punktacja publikacji pełnotekstowych autorstwa/współautorstwa habilitanta (z uwzględnieniem cyklu 5 prac przedstawionych jako osiągnięcie naukowe) przedstawia się następująco: IF=37,332; KBN/MNiSW= 391. Sumaryczna wartość IF dorobku, z wyłączeniem osiągnięcia, jest równa 11,415 (w tym: oryginalne pełnotekstowe prace naukowe: 12,548, prace poglądowe: 2,212). Sumaryczna liczba punktów MNiSW za pełnotekstowe publikacje (z wyłączeniem osiągnięcia) wynosi 251. Listę dokonań naukowych habilitanta dopełnia 7 pełnotekstowych prac naukowych zamieszczonych w suplementach czasopism, w tym 5 w czasopismach posiadających IF (IF=11,581). Dr n. med. Adam Szpechciński jest pierwszym autorem 17 (wartość IF prac, w których jestem pierwszym autorem, po doktoracie, wraz z pracami z cyklu habilitacyjnego wynosi 18,665), drugim autorem 5 oraz ostatnim autorem 7 pełnotekstowych publikacji naukowych. Ponadto, habilitant opublikował 117 streszczeń ze zjazdów naukowych międzynarodowych (87) i krajowych (30).

Dorobek naukowy dr n. med. Adama Szpechcińskiego jest zasadniczo związany z różnymi aspektami biologii molekularnej w chorobach płuc, szczególnie zaś w raku płuca. Wśród najciekawszych obszarów zainteresowań naukowych habilitanta można wyodrębnić:

- badania nad rolą układu immunologicznego w patomechanizmie chorób płuc
- badania nad pozakomórkowymi kwasami nukleinowymi we krwi chorych na raka płuca
- badania nad możliwością selekcji i wykorzystania nowych markerów genetycznych i epigenetycznych w diagnostyce niedrobnokomórkowego raka płuca
- opracowanie i wdrażanie nowych metod diagnostyki molekularnej chorób płuc
- współtworzenie algorytmów diagnozowania niedoboru alfa₁ antytrypsyny
- badania nad identyfikacją mutacji w genie *EGFR*
- profilowanie ekspresji miRNA jako potencjalnych markerów wrażliwości/oporności komórek niedrobnokomórkowego raka płuca *in vitro* na odwracalne i nieodwracalne inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR z zastosowaniem sekwencjonowania następnej generacji

Za najciekawsze publikacje autorstwa/współautorstwa dr med. Adama Szpechcińskiego uważam prace naukowe zamieszczone na łamach następujących czasopism: *J Thorac Oncol* (2007; 2: 1044-51; IF=1,429), *J Physiol Pharmacol* (2008; 59, suppl.6: 675-81; IF=2,631), *Ann Agric Environ Med* (2012;19: 45-9; IF=3,060), *Adv Exp Med Biol* (2013; 756: 29-37; IF=2,012), *Adv Exp Med Biol* (2013; 756: 321-31; IF=2,012), *Pol Arch Med Wew* (2015; 125: 260-71; IF=2,054).

Prace autorstwa/współautorstwa dr med. Adama Szpechcińskiego są cytowane przez innych badaczy. Liczna cytowań powyższych prac wg bazy *Web of Science Core Collection* (bez autocytowań) wynosi 197, a *Index Hirscha* habilitanta jest równy 9.

Należy zaznaczyć, że dr n. med. Adam Szpechciński skutecznie zabiega o pozyskiwanie środków finansowych ze źródeł zewnętrznych na prowadzenie badań naukowych. Habilitant był kierownikiem następujących grantów finansowanych centralnie:

- „Profilowanie ekspresji mikroRNA jako potencjalnych markerów wrażliwości/oporności komórek niedrobnokomórkowego raka płuca *in vitro* na odwracalne i nieodwracalne inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR z zastosowaniem sekwencjonowania następnej generacji” - grant naukowy Fundacji Polpharma (4/XIII/14) (2015-2019).
- „Analiza genetycznych i epigenetycznych markerów niedrobnokomórkowego raka płuca w pozakomórkowych kwasach nukleinowych krążących we krwi obwodowej – perspektywa wykorzystania w praktyce klinicznej” - grant Fundacji im. Jakuba hr. Potockiego (2013-2018)

Dr n. med. Adam Szpechciński był także koordynatorem projektu badawczego p.t.: *„The clinical usefulness of plasma and malignant pleural effusion fluid as surrogate specimen for detection and dynamic monitoring of EGFR T790M in NSCLC patients on EGFR-TKI therapy: the assessment of feasibility in daily clinical practice”*. Grant inicjowany przez badacza przyznany przez firmę AstraZeneca (2017-2019). Ponadto habilitant był wykonawcą 5 grantów naukowych finansowanych przez MNiSW.

Reasumując, dr n. med. Adam Szpechciński posiada spory, ciekawy i oryginalny dorobek naukowy, który uprawnia go do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego nauk medycznych.

Ocena osiągnięcia naukowego

Jako osiągnięcie naukowe, wynikające z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.), dr n. med. Adam Szpechciński przedstawił cykl 5 publikacji

pełnotekstowych opatrzonych wspólnym tytułem „Molekularne markery niedrobnokomórkowego raka płuca w pozakomórkowych kwasach nukleinowych we krwi obwodowej”. Cztery spośród powyższych publikacji stanowią oryginalne pełnotekstowe prace naukowe, natomiast piąta jest pracą poglądową.

W skład cyklu weszły następujące publikacje:

1. Szpehcinski A, Chorostowska-Wynimko J, Kupis W, Maszkowska-Kopij K, Dancewicz M, Kowalewski J, Orlowski T. Quantitative analysis of free-circulating DNA in plasma of patients with resectable NSCLC. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;12 Suppl 1:S3-9; (IF = 3,345; suplement tematyczny, recenzowany)
2. Szpehcinski A, Chorostowska-Wynimko J, Struniawski R, Kupis W, Rudzinski P, Langfort R, Puscinska E, Bielen P, Sliwinski P, Orlowski T. Cell-free DNA levels in plasma of patients with non-small-cell lung cancer and inflammatory lung disease. *Br J Cancer.* 2015;113: 476-83. (IF = 5,569; MNiSW = 40 pkt.)
3. Szpehcinski A, Rudzinski P, Kupis W, Langfort R, Orlowski T, Chorostowska-Wynimko J. Plasma cell-free DNA levels and integrity in patients with chest radiological findings: NSCLC versus benign lung nodules. *Cancer Lett.* 2016;374: 202-7; (IF=6,375; MNiSW=35 pkt.)
4. Floreczuk M, Szpehcinski A, Chorostowska-Wynimko J: miRNAs as Biomarkers and Therapeutic Targets in Non-Small Cell Lung Cancer: Current Perspectives. *Target Oncol.* 2017;12: 179-200; (IF=3,907; MNiSW=25)
5. Szpehcinski A, Floreczuk M, Duk K, Zdral A, Rudzinski S, Bryl M, Czyzewicz G, Rudzinski P, Kupis W, Wojda E, Giedronowicz D, Langfort R, Barinow-Wojewodzki A, Orlowski T, Chorostowska-Wynimko J. The expression of circulating miR-504 in plasma is associated with EGFR mutation status in non-

small-cell lung carcinoma patients. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2019, DOI: 10.1007/s00018-019-03089-2; (IF=6,721; MNiSW=40 pkt.)

Ad. 1. Dr n. med. A. Szpechciński i wsp. stwierdzili, że chorzy we wczesnych stadiach zaawansowania klinicznego NDRP (stadia I-IIIa) mieli znamienne wyższe stężenie pozakomórkowego DNA w osoczu niż zdrowi ochotnicy. Autorzy zaobserwowali również szczególny wzrost stężenia pozakomórkowego DNA w osoczach chorych na NDRP tydzień po resekcji guza, co było prawdopodobnie następstwem przebytego zabiegu operacyjnego. Habilitant i wsp. wskazali na przydatność monitorowania stężenia pozakomórkowego DNA w osoczach chorych na NDRP w celu wczesnego wykrywania wznowy nowotworu po przebytym leczeniu radykalnym.

Ad.2. Dr n. med. Adam Szpechciński i wsp. wykazali, że wysokie stężenia pozakomórkowego DNA w osoczach chorych na NDRP nie są wynikiem przewlekłego stanu zapalnego w obrębie układu oddechowego, a są raczej następstwem rozwoju nowotworu i skorelowanych z tym sieci interakcji molekularnych związanych z wieloma procesami biologicznymi. Zaprezentowany przez autorów test diagnostyczny wykazuje pewną przydatność kliniczną umożliwiającą wyodrębnienie chorych na NDRP w stopniu I-IIIa z populacji osób zdrowych na podstawie pomiaru ilościowego DNA w osoczu. Mankamentem jest niezbyt wysoka specyficzność tego testu, bowiem uwzględnienie w badaniu pacjentów z przewlekłymi chorobami zapalnymi płuc istotnie pogarsza jego moc dyskryminacyjną, co uniemożliwia jego wprowadzenie do rutynowej diagnostyki klinicznej.

Ad. 3. Dr n. med. Adam Szpechciński i wsp. wykazali, że stężenie i integralność pozakomórkowego DNA w osoczu mogą być przydatne w diagnostyce różnicowej chorych na wczesne stadia zaawansowania klinicznego NDRP (stadia I-IIIa) i służyć do odróżnienia ich od pacjentów ze zmianami łagodnymi w obrębie tego narządu. Okazało się, że zaproponowane przez autorów powyższej pracy badania molekularne mogą być cennym

elementem diagnostyki różnicowej pojedynczych cieni okrągłych zlokalizowanych w płucach.

Ad. 4. W niniejszej pracy poglądowej dr n. med. Adam Szpechciński i wsp. wskazali na celowość zastosowania miRNA jako czynników predykcyjnych w leczeniu chorych na NDRP, zarówno w odniesieniu do klasycznej chemioterapii, jak i terapii ukierunkowanej na cele molekularne. Autorzy zwrócili uwagę na zasadniczy problem ograniczający możliwości wykorzystania miRNA jako biomarkerów, a mianowicie brak standaryzacji metod oznaczania ich zawartości w tkankach i płynach ustrojowych chorych na NDRP, a w konsekwencji niezadowalającą powtarzalność wyników. Autorzy podkreślili, że wykorzystanie miRNA w terapiach celowanych ukierunkowanych na wyciszenie aktywności onkogenów wiąże się z koniecznością rozwiązania problemu ich skutecznego i selektywnego dostarczania do wnętrza komórek nowotworowych oraz ich stabilnej ekspresji.

Ad. 5. Dr n. med. A. Szpechciński i wsp. wykazali, że analiza ekspresji pozakomórkowego miR-504 w osoczu chorych na NDRP może służyć do różnicowania pacjentów z mutacją w genie *EGFR* od chorych bez tej mutacji, a także od osób z mutacją w genie *KRAS*. Co ciekawe, najwyższą czułość i specyficzność powyższego badania molekularnego obserwowano u chorych na NDRP z delecją w eksonie 19 genu *EGFR*, a - jak wiadomo - ta mutacja wiąże się z najwyższą skutecznością leczenia doustnymi drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinaz tyrozynowych EGFR.

Powyższy cykl pięciu publikacji dotyczy analizy ilościowej i jakościowej pozakomórkowego DNA oraz oznaczania ekspresji pozakomórkowych miRNA we krwi chorych na NDRP w celu oceny ich przydatności diagnostycznej i klinicznej u chorych na NDRP. Tematyka prac jest aktualna i oryginalna. Dr n. med. Adam Szpechciński jest pierwszym autorem wszystkich 4 prac oryginalnych i drugim autorem pracy poglądowej, przy czym jest autorem korespondencyjnym wszystkich pięciu prac naukowych, co jest dowodem

na wiodącą rolę habilitanta w planowaniu, prowadzeniu badań naukowych i tworzeniu publikacji będących podstawą osiągnięcia naukowego. Publikacje zostały zamieszczone w renomowanych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym, co jest rękojmią ich wysokiego poziomu naukowego. Należy zaznaczyć, że trzy spośród prac oryginalnych zostały nagrodzone. Dwie z nich (prace nr 2 i 3) uzyskały nagrody w konkursie Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej na najlepszy artykuł opublikowany w czasopiśmie zagranicznym (odpowiednio w roku 2015 i 2016). Z kolei pierwsza z prac zamieszczonych w tym cyklu uzyskała nagrodę im. Prof. Janiny Misiewicz dla Młodego Pneumonologa, w konkursie organizowanym przez Oddział Warszawsko-Otwocki Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc na najlepszą pracę oryginalną w kategorii prac doświadczalnych w roku 2012.

Reasumując, badania przeprowadzone przez dr n. med. Adama Szpechcińskiego i wsp. mają istotną wartość poznawczą, a w dalszej perspektywie mogą mieć pewne implikacje kliniczne w diagnostyce i monitorowaniu leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. W mojej opinii oceniany cykl 5 prac naukowych autorstwa/współautorstwa dr n. med. Adama Szpechcińskiego spełnia warunki stawiane osiągnięciom naukowym, które są podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego nauk medycznych.

Ocena osiągnięć dydaktycznych i organizacyjnych

Dr n. med. Adam Szpechciński posiada doświadczenie w pracy dydaktycznej. Funkcje dydaktyczne kandydata, po uzyskaniu przez niego stopnia doktora nauk medycznych, związane są z prowadzeniem szkoleń i warsztatów praktycznych dla lekarzy i diagnostów w zakresie diagnostyki molekularnej chorób płuc. W ten nurt działalności dydaktycznej wpisują się m.in. warsztaty doskonalące dla lekarzy patomorfologów p.t. „Diagnostyka patomorfologiczna raka płuca w dobie medycyny personalizowanej”, Warszawa, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc (2017 i 2018) oraz warsztaty doskonalące dla lekarzy pulmonologów p.t. „Wyzwanie dla Pulmonologii – Medycyna Precyzyjna w Raku Płuca – Nowe Biomarkery

i Nowe Leki", Warszawa, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc (2017 i 2018). Dr n. med. Adam Szpechciński prowadził również warsztaty dla diagnostów i techników laboratoryjnych podczas XII Konferencji Polskiej Grupy Raka Płuca - Best of WCLC, Warszawa (2018).

Innym wyrazem udziału dr n. med. Adama Szpechcińskiego w szkoleniu młodych kadr naukowych jest cykl publikacji jego autorstwa zamieszczonych w czasopiśmie „Wiadomości Onkologiczne w Pigułce: Rak Płuca”. Ponadto, habilitant był opiekunem naukowym studentów kierunków biologicznych odbywających praktyki zawodowe w Zakładzie Genetyki i Immunologii Klinicznej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie.

Warto zaznaczyć, że dr med. Adam Szpechciński jest powoływany *ad hoc* na recenzenta prac naukowych napływających do redakcji czasopism medycznych. Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych habilitant był autorem 22 recenzji prac naukowych nadesłanych do opublikowania w czasopismach zagranicznych, takich jak np. *Lung Cancer: Targets and Therapy*, *Molecular Biology Reports*, *Molecular Cancer*, *Oncotarget*, *Oncology Letters*, *OncoTargets and Therapy*. Ponadto, habilitant był recenzentem wniosków o finansowanie projektów naukowych kierowanych do Narodowego Centrum Badań i Rozwoju (NCBR) oraz instytucji zagranicznych.

Wniosek końcowy

Oceniając całokształt dorobku naukowego dr n. med. Adama Artura Szpechcińskiego, oryginalne osiągnięcie naukowe oraz jego dorobek dydaktyczny i organizacyjny, stwierdzam, że habilitant jest przygotowany do prowadzenia samodzielnej działalności naukowej i spełnia kryteria stawiane kandydatom na stopień doktora habilitowanego nauk medycznych. W związku z powyższym, popieram wniosek o nadanie dr n. med. Adamowi A. Szpechcińskiemu stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Białystok, dn. 30.01.2020 r.

KIEROWNIK
Kliniki Onkologii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
prof. dr hab. med. Marek Wojtukiewicz 9