

Warszawa, 12.11. 2023

Prof. dr hab. Przemysław Juszczynski  
Zastępca Dyrektora ds. Nauki  
Kierownik Zakładu Hematologii Eksperymentalnej  
Instytut Hematologii i Transfuzjologii  
ul. Indiry Gandhi 14  
02-776 Warszawa

Ocena dorobku naukowego Pani dr **Pauli Dobosz** w ramach prowadzonego postępowania o nadanie stopnia doktor habilitowanej na podstawie osiągnięcia naukowego pt. **„Genetyka synapsy immunologicznej w immunoterapii nowotworów z wykorzystaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontroli.”**

#### **I. Dane biograficzne i przebieg pracy zawodowej.**

Dr Paula Dobosz jest z wykształcenia biologiem i psychologiem. Ukończyła studia magisterskie na wydziale biologii Uniwersytetu Jagiellońskiego (specjalizacja: genetyka molekularna i biologia rozrodu), a stopień magistra uzyskała na podstawie pracy dyplomowej pt. “Ekspresja genu *Atp7a* w liniach komórkowych mysich hepatocytów”. Stopień magistra psychologii uzyskała w 2015 r., a 3 lata później ukończyła studia na Uniwersytecie Cambridge uzyskując tytuł magistra medycyny genomowej.

Pracę doktorską obroniła w 2015 r. na Akademii Wychowania Fizycznego Józefa Piłsudskiego w Warszawie na podstawie rozprawy “Osobowość i seksualność sportowców uprawiających dyscypliny rodzajowo męskie i kobiece, na przykładzie tancerzy i karateków”.

Aktualnie pracuje w Zakładzie Genetyki i Genomiki Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie jako kierowniczką Zakładu Genetyki i Genomiki. Wcześniej pracowała w:

**MNM Diagnostics (PL), MNM BioScience (USA) jako Dyrektorka ds. Rozwoju Naukowego i konsultantka naukowa**

**SmartImmune Ltd. UK jako Dyrektorka Naukowa**

**I Klinika Hematologii, Onkologii i Medycyny Wewnętrznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny (jako wolontariuszka)**

**Tel Aviv University, Sackler Faculty of Medicine, Oncology Department, Cancer Research Centre, The Chaim Sheba Medical Centre, Tel Hashomer, Israel (post-doc)**

Dr Paula Dobosz spełnia zatem formalnie pierwsze kryterium stawiane kandydatom do nadania stopnia doktora habilitowanego wg Art. 219 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce – posiada stopień doktora.

## II. Ocena osiągnięcia naukowego

Artykuł 219 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce wymaga, aby osoba, której nadaje się stopień doktora habilitowanego posiadała osiągnięcia stanowiące ZNACZNY wkład w rozwój określonej dyscypliny naukowej, w tym co najmniej 1 cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie naukowych lub w recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych, które w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. B.

W skład dorobku naukowego dr Dobosz wchodzi publikacje zawarte w jej autoreferacie (4 rozdziały w monografiach naukowych, 22 publikacje naukowe), oraz cykl publikacji powiązanych tematycznie, który dr Paula Dobosz przedstawiła do oceny. W niniejszej recenzji pomijam bibliometryczne i naukometryczne parametry dorobku dr Dobosz, ponieważ są one przedstawione w Autoreferacie, a co do zasady – nie powinny być wskaźnikiem wagi dorobku.

Cykl publikacji powiązanych tematycznie, który dr Paula Dobosz przedstawiła do oceny nosi tytuł **„Genetyka synapsy immunologicznej w immunoterapii nowotworów z wykorzystaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontroli”** i tworzy go siedem publikacji.

Kandydatka nie ubiegała się wcześniej o nadanie stopnia doktora habilitowanej na podstawie tego osiągnięcia.

Już pierwsza, nawet pobieżna analiza treści tych publikacji wskazuje na rozbieżność z tytułem cyklu – prace go tworzące de facto nie dotyczą genetyki, a powiązań regulacyjnych i transkrypcyjnych.

Spośród publikacji tworzących cykl, 3 pozycje stanowią publikacje przeglądowe:

- 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
- 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
- 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

O ile doceniam wkład pracy niezbędny do przygotowania dobrej pracy przeglądowej, prace o tym charakterze w moim najgłębszym przekonaniu NIE powinny być brane pod uwagę przy postępowaniach habilitacyjnych w dziedzinie nauk medycznych / o zdrowiu i dyscyplinie nauki medyczne/biologia medyczna/nauki o zdrowiu. Z definicji nauki te są bowiem dziedzinami empiryczno-eksperymentalnymi, i o ile przygotowanie dobrej pracy poglądowej nie jest łatwe, dowodzi erudycji autora i znajomości tematu, o tyle praca taka nie stanowi żadnego wkładu w rozwój dziedziny – z definicji jest bowiem pracą odtwórczą, syntezą wiedzy bazującą na opublikowanych źródłach. Pomijam zatem te prace w swojej ocenie – bowiem jako odtwórcze, nie spełniają one ustawowego wymogu wniesienia znacznego wkładu w rozwój dyscypliny.

Pozostałe 4 prace mają charakter oryginalny, i z nich należy wywieść wagę wkładu dr Dobosz w rozwój dyscypliny. Są to następujące prace:

1. 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>

2. 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>
3. 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>
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>

Spośród przedstawionych do oceny 4 prac oryginalnych, w dwóch dr Dobosz pełniła rolę techniczną – wg oświadczeń zamieszczonych w publikacjach oryginalnych nr 1 i 4 powyżej, jej rola polegała na wykonaniu analiz i nie jest ona wymieniana jako autorka współodpowiedzialna za pomysł pracy i pisanie manuskryptu, a nawet za interpretację danych. Rola przypisana dr Dobosz w tych publikacjach znajduje odzwierciedlenie w pozycji na liście autorów- jest w środku. W mojej ocenie okoliczności te wskazują, iż dr Dobosz nie była dla powstania tych publikacji autorką kluczową, odpowiedzialną za intelektualno-koncepcyjną ich stronę, co wskazuje, iż niezależnie od merytorycznej wartości tych prac – nie można uznać, iż stanowią one osobisty i istotny wkład autorki w rozwój nauk medycznych/biologii medycznej.

Skoro jednak mowa o wartości merytorycznej tych dwóch prac – niezależnie od wkładu dr Dobosz w ich powstanie, w mojej ocenie, nie stanowią one istotnego wkładu w rozwój nauki. Główny wniosek pracy Gadot et al. że w przypadku ccRCC niska klonalność limfocytów T oraz ich ogólnie mała liczba wiąże się z gorszym rokowaniem i częstszymi nawrotami choroby nie jest obserwacją szczególnie odkrywczą, także w przypadku RCC. Pozostałe wnioski pracy mają bardziej charakter hipotez, które należałoby dalej rozwinąć, niż dowodu, ponieważ w pracę oparto na porównaniach 3 vs 7 chorych. Wkład pracy w rozwój dziedziny można zatem uznać co najwyżej za przyczynkowy.

Praca Roszik et al. dotycząca związku TNSF4 (OX40) z przeżyciem w czerniaku ma natomiast kilka interesujących wniosków. Po pierwsze – w dwóch niezależnych grupach chorych, autorzy wykazują związek poziomu ekspresji mRNA dla OX40 z rokowaniem. W pracy jednak brakuje jakiegokolwiek odniesienia do błonowej ekspresji białka, czy czynnościowego znaczenia wyłączenia OX40 i wpływu na funkcję limfocytów. Praca ma zatem charakter korelacyjny, a nie mechanistyczny, nie jest także pierwszą pracą dotyczącą roli OX40 w czerniaku. Trudno zatem uznać, że praca ma istotny wpływ na rozwój nauki.

W dwóch kolejnych pracach, tj. Dobosz et al. (Checkpoint Genes at the Cancer Side of the Immunological Synapse in Bladder Cancer) oraz Stempor et al. (Comprehensive analysis of correlations in the expression of miRNAs genes...) dr Dobosz jest pierwszą autorką lub pełni rolę autorki korespondującej, zatem jej wkład należy uznać za kluczowy. Pierwsza z tych prac jest wynikiem stażu podoktorskiego dr Dobosz w Sheba Medical Center, a druga wynikiem samodzielnej aktywności po powrocie do Polski.

Obie prace mają charakter obliczeniowy – nie bazują na własnych danych, a ponownym wykorzystaniu danych z TCGA. Co do zasady, wykorzystanie danych z dobrze opisanych baz jest podejściem wartościowym i dobrym sposobem na zbudowanie hipotez lub ich wstępne potwierdzenie. Niestety, nie jest też niczym więcej. Hipotezy wygenerowane w taki sposób bezwzględnie wymagają weryfikacji eksperymentalnej, której w obu pracach brakuje. W pracy „Checkpoint Genes at the Cancer Side of the Immunological Synapse in Bladder Cancer”, dr Dobosz wskazuje, że ekspresja niektórych mRNA dla immunologicznych punktów kontrolnych tworzy koregulowane moduły, posiadające w promotorach miejsce wiązania czynnika transkrypcyjnego BACH2. Dodatkowo, mRNA dla BACH2 korelowało z ekspresją modułu obejmującego 7 immunologicznych punktów kontrolnych. Przeprowadzone obliczenia nie dowodzą jednak niczego, poza korelacją i trudno je traktować jako dowód. Brakuje choćby podstawowego eksperymentalnego potwierdzenia funkcjonalnej roli BACH2 w ich transkrypcyjnej regulacji (na przykład w prostym eksperymencie z wyłączeniem BACH2 poprzez RNAi w modelu linii komórkowej).

Druga z prac bazuje na podobnym podejściu metodycznym, jednak ocenia związek miRNA z ekspresją mRNA dla immunologicznych punktów kontrolnych w raku pęcherza. Praca identyfikuje miRNA z dodatnią lub ujemną korelacją z mRNA dla immunologicznych punktów kontrolnych. W odróżnieniu do poprzedniej pracy w której przeprowadzono analizę motywów dla czynników transkrypcyjnych, tu brakuje analiz informatycznych, które wskazywałyby na

możliwość bezpośredniego wiązania miRNA i regulacji mRNA przez dany miR. Brakuje także jakiegokolwiek walidacji eksperymentalnej przeprowadzonych analiz obliczeniowych.

Reasumując, obie prace w których dr Dobosz pełni rolę wiodącą, niosą bardzo ograniczoną wartość naukową, ponieważ są bardziej nośnikami hipotez, niż dowodem na jakikolwiek mechanizm biologiczny.

### Podsumowanie:

Osiągnięcie naukowe Pani dr **Pauli Dobosz** składa się z cyklu 7 prac, spośród których 2 sa pracami oryginalnymi, powstałymi przy wiodącym udziale habilitantki. Ich wartość naukowa wykazuje jednak poważne braki. Pozostałe prace są pracami poglądowymi, lub oryginalnymi, ale w których dr Dobosz pełniła rolę techniczną i nie brała udziału w analizie danych ani tworzeniu pomysłu pracy. Należy w tym miejscu dodać, że bardzo duża aktywność kandydatki w zakresie popularyzacji nauki, w świetle ustawy nie może stanowić kryterium decyzji o jej awansie naukowym – jest nim natomiast waga dorobku naukowego. Wkład dr Dobosz w rozwój swojej dyscypliny naukowej **nie może zostać uznany jako znaczący**, a zatem, w mojej opinii, nie może stanowić podstawy nadania stopnia doktor habilitowanej.

Przemysław Juszczynski



Signed by /  
Podpisano przez:

Przemysław  
Juszczynski

Date / Data:  
2023-11-12 19:37