

Pracownia Diagnostyki Molekularnej i Farmakogenomiki
Zakład Biochemii Farmaceutycznej i Diagnostyki Molekularnej
Międzywydziałowa Katedra Diagnostyki Laboratoryjnej i Molekularnej
tel/fax: +48 42 677-91-30
e-mail: ewa.balcerczak@umed.lodz.pl

prof. dr hab. n. farm. Ewa Balcerczak

Łódź, 23 lipca 2019 r.

**Ocena
dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego
dr n. farmaceutycznych Ireny Misiewicz-Krzemińskiej
w postępowaniu habilitacyjnym
w dziedzinie nauk farmaceutycznych**

Ocenę przygotowano w związku z pismem nr *DF113/2019* Dziekana Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, prof. dr hab. Darii Orszulak-Michalak zgodnie z decyzją Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów z dnia 10 czerwca 2019 r., na podstawie art. 18 a ust. 5 ustawy z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2016 r. poz. 882) zwanej dalej ustawą.

Informacje ogólne

Doktor n. farm. Irena Misiewicz-Krzemińskiej uzyskała dyplom magistra inżyniera biotechnologii w 2002 r. w SGGW.

W latach 1998-2006 była zatrudniona na stanowisku asystenta w Narodowym Instytucie Leków w Warszawie, a od roku 2006 do chwili obecnej na stanowisku adiunkta.

Stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych uzyskała w 2006 roku na Wydziale Farmaceutycznym UM w Łodzi na podstawie dysertacji pt. „Chemoprewentywne właściwości związków z grupy izotiocyjanianów” wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. Teresy Kasprzyckiej-Guttman.

Od lipca 2009 Habilitantka przebywa na urlopie bezpłatnym w Narodowym Instytucie Leków, odbywając staż podoktorski w Institute for Biomedical Research of Salamanca, Cancer Research Center of Salamanca.

Ocena dorobku naukowego i działalności badawczej przed uzyskaniem stopnia dr n. farmaceutycznych

Działalność naukowa Habilitantki rozpoczęła się podczas studiów magisterskich w Pracowni Cytometrii Przepływowej Instytut Leków pod kierunkiem dr Janusza Skierskiego, która zakończyła się przygotowaniem i obroną pracy magisterskiej.

Od 2002 roku działalność naukowa była prowadzona przez Habilitantkę w Pracowni Mikroskopii Konfoklanej Narodowego Instytutu Leków i dotyczyła właściwości chemoprewencyjnych izotiocyjanianów. Wyniki zostały opublikowane w postaci czterech artykułów eksperymentalnych i weszły w skład pracy doktorskiej.

W czerwcu 2006 roku na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Łodzi odbyła się publiczna obrona pracy doktorskiej „Chemoprewentywne właściwości związków z grupy izotiocyjanianów”.

W tym czasie Habilitantka brała również udział w badaniach nad lekami przeciwnowotworowymi, wyniki upublicznione w postaci jednej publikacji oraz właściwościami wielopierścienowych węglowodorów aromatycznych czego efektem jest współautorstwo w dwóch publikacjach.

Analiza bibliometryczna

W skład dorobku naukowego dr n. farm. Ireny Misiewicz-Krzemińskiej wchodzi 32 prace oryginalne i 3 artykuły pogładowe.

W 10 Habilitantka jestem pierwszym autorem, w 3 autorem równorzędnym.

Sumaryczny wskaźnik oddziaływania IF prac (łącznie z pracami stanowiącymi osiągnięcie naukowe) wynosi 111,498 wg listy Journal Citation Reports (JCR), w tym jako pierwszy autor 42,711, a łączna punktacja MNIŚW = 790 pkt. Liczba cytowań publikacji według bazy ISI Web of Science Core Collection: 616, a indeks Hirscha:13.

Punktacja prac z wyłączeniem prac umieszczonych w dysertacji wynosi 548, a impact factor 61,332. Habilitantka posiad w dorobku 26 prac oryginalnych, gdzie w 6 jest pierwszym autorem, w 2 autorem równorzędnym; o łącznej punktacji 513, w tym 100 jako pierwszy lub równorzędny autor. Impact factor tych prac to 58,106, w tym 7.935 jako pierwszy autor.

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl 6 prac oryginalnych, w trzech dr Misiewicz – Krzemińska jest pierwszym autorem, w jednej autorstwo jest równorzędne, o łącznym wskaźniku IF = 50.166 (MNiSW = 242) oraz 1 praca pogładowa z pierwszym autorstwem.

Ponadto, Habilitantka jest autorką rozdziału w książce "Odpady stałe, ciekłe i gazowe. Zapobieganie, powstawanie i utylizacja", posiada jeden patent przyznany w roku 2011(WUP 09/11).

Jest również współautorem 40 komunikatów zjazdowych oraz doniesień ustnych prezentowanych na konferencjach krajowych i międzynarodowych.

Ocena dorobku naukowego i działalności badawczej po uzyskaniu stopnia dr n. farmaceutycznych

Po uzyskaniu stopnia doktora Habilitantka kontynuowała badania nad właściwościami izotiocyjaninów w Zakładzie Biologii Komórki w Narodowym Instytucie Leków w Warszawie w których wykazała różnice między właściwościami chemoprewencyjnymi a aktywnością indukującą śmierć na drodze apoptozy dla różnych związków. Wyniki zostały upublicznione w postaci trzech publikacji,

Ponadto brała udział w badaniu właściwości izotiocyjaninów jako inhibitorów wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych poprzez blokowanie aktywności enzymów CYP1A1 oraz CYP1A2. Otrzymane wyniki zostały zamieszczone w trzech publikacjach.

Działalność naukowa Habilitantki realizowana poza głównym nurtem dotyczyła 6 głównych kierunków badań, z których część została rozpoczęta jeszcze przed obroną doktoratu i scharakteryzowana powyżej.

W dorobku Habilitantki znajdujemy prace dotyczące **oceny przeciwnowotworowych właściwości selenitetriglicerydów**. Zespół wykazał że Selol pokonuje oporność komórek, ponieważ komórki odporne na doksorubicynę były bardziej wrażliwe niż komórki odporne wielolekowo. Wyniki badań z tego obszaru zostały przedstawione w postaci 2 publikacji. Habilitantka współpracowała również w badaniach nad innymi lekami przeciwnowotworowymi, czego efektem są kolejne trzy publikacje.

Habilitantka po dołączeniu do zespołu Kliniki Hematologii w Salamance brała udział

głównie w badaniach nad potranskrypcyjnymi mechanizmami regulacji ekspresji genów w szpiczaku plazmocytowym, co stanowi Osiągnięcie naukowe, ale również w projektach dotyczących innych nowotworów hematologicznych w tym szpiczaka. Efektem tej części działalności naukowej jest 8 publikacji oryginalnych.

Prace Habilitantki dotyczyły **deregulacji mikro RNA w szpiczaku i przewlekłej białaczce limfocytowej, oceny polimorfizmów wpływających na miR-223, oceny funkcji białka DEPTOR**. W badaniach wykazano, że metylacja DNA wpływa na ekspresję miR-155. Stosując NGS wykazano u pacjentów chorych na CLL polimorfizm wpływający na miR-223.

Habilitantka brała również udział w **badaniach nad poszukiwaniem nowych leków w szpiczaku**. W eksperymentach oceniano aktywność filanselibu (inhibitora białek wrzeciona podziałowego) w połączeniu z innymi lekami. Wykazano synergizm in vitro, ex vivo i in vivo w połączeniu z deksametazonem i polimadomidem. Habilitantka badała również środek będący połączeniem rodnika inhibitora deacetylazy histonowej z bendamustyną, wykazała jego silną aktywność in vitro w liniach MM i ex vivo w komórkach izolowanych od pacjentów, co dostarczyło potwierdzenia dla zasadności badań klinicznych EDO-S101.

Kolejny obszar zainteresowań naukowych Habilitantki to **ocena stanu funkcjonalnego P53 u chorych na szpiczaka** wykraczająca poza ocenę zmian w DNA. Efektem dotychczasowych badań jest 1 praca przeglądowa.

Habilitantka współpracowała również z Grupą Terapii Komórkowej z Uniwersyteckiego Szpitala w Salamnace, gdzie wykorzystując technikę nano-immunooznaczania badała czy mezenchymalne komórki macierzyste od pacjentów z zespołem mielodysplastycznym modyfikują właściwości komórek CD34+ przez egzosomy jak i z grupą pracującą nad wprowadzeniem biopsji płynnej w raku prostaty w celu przewidywania odpowiedzi pacjentów na dane leczenie.

Ocena rozprawy habilitacyjnej

Rozprawę habilitacyjną zatytułowaną „**Wpływ potranskrypcyjnej regulacji ekspresji genów na patogenezę i rokowanie pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym**” stanowi cykl sześciu prac oryginalnych oraz jeden artykuł poglądowy.

W 3 publikacjach dr n. farm. dr Misiewicz–Krzemińska jest pierwszym autorem, w jednej autorem równorzędnym, a w dwóch współautorem.

Habilitantka przedstawiła oświadczenia wszystkich współautorów, które wskazują na Jej udział w przygotowaniu publikacji (w trzech pracach od 20 do 25%, w czterech od 52 do 70%) i potwierdzają umiejętność pracy w zespole naukowym. Z oświadczeń współautorów wynika, że Habilitantka stworzyła koncepcje czterech prac; we wszystkich pracach dobierała metodykę, sprawowała nadzór merytoryczny nad realizacją, wykonywała część eksperymentalną, opracowywała uzyskane wyniki, przeprowadzała analizy statystyczne i brała udział w ich napisaniu.

Publikacje będące przedmiotem rozprawy były poddane szczegółowej ocenie recenzentów i zostały opublikowane w czasopismach o IF: 8.966, 6.424, 5.868, 9.619, 10.199, oraz 9.090 dla prac oryginalnych, w których obowiązujące standardy zapewniają wysoki poziom naukowy publikowanych wyników oraz ich oryginalność. Praca pogładowa opublikowana została w czasopiśmie bez IF.

Rozprawa oparta została na założeniu, że ekspresja genów w szpiczaku plazmocytowym jest regulowana przede wszystkim przez mechanizmy potranskrypcyjne, których modyfikacja może służyć jako podejście terapeutyczne, jednocześnie regulacja ta ma wpływ na to jak skutecznie można przewidywać przebieg choroby pacjentów badając ekspresję genów na poziomie mRNA i białka.

Celem pracy były badania weryfikujące:

- deregulacje ekspresji miRNA w komórkach szpiczaka, a profil ekspresji miRNA jest związany ze specyficznymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi,
- wpływ upośledzonej obróbki na ekspresję miRNA w szpiczaku,
- ocenę wpływu niskiej ekspresji miR-214 na niekontrolowany wzrost komórek szpiczaka,
- regulację przez mechanizmy potranskrypcyjne poziomu ekspresji *CCND2*,
- użyteczność nowego, potencjalnego celu terapeutycznego oraz markera rokowniczego.

Habilitantka zrealizowała założenia swojej pracy. Wykazała, że cząsteczki RNA poddawane są bardzo intensywnemu procesowi obróbki i podlegają szerokiemu zakresowi

modyfikacji potranskrypcyjnych, co prowadzi do różnorodności w ekspresji poszczególnych genów

W badaniach wykorzystane zostały nowoczesne techniki, między innymi: mikromacierze, cytometria przepływową, hodowla komórkowa, qPCR, FISH. Metody badawcze zostały odpowiednio dobrane do zakresu działań.

Prace badawcze Habilitantki rozpoczęły się od profilowania miRNA w poszczególnych podtypach szpiczaka i powiązania z profilem ekspresji genów.

Habilitantka w publikacji *Deregulation of microRNA expression in the different genetic subtypes of multiple myeloma and correlation with gene expression profiling* opisała ocenę ekspresji 365 miRNA za pomocą ilościowej qPCR na 5 próbach kontrolnych zdrowego szpiku kostnego oraz 60 próbach od pacjentów ze szpiczakiem. Ważnym aspektem było zidentyfikowanie 11, 8, 7, 37 i 18 miRNA podlegających różnicowej ekspresji w komórkach szpiczaka od pacjentów z odpowiednio: t(4;14), t(14;16), t(11;14), delecją RB jako unikalną nieprawidłowością i w cytogenetycznie normalnych próbkach szpiczaka. Habilitantka przeanalizowała ekspresję miRNA charakterystycznych dla szpiczaka z t(4;14) i t(14;16), większość prawdopodobnych genów docelowych dla tych miRNA przypisano do kategorii funkcjonalnych wzrostu i proliferacji komórek co sugeruje możliwy związek między obniżeniem ekspresji miRNA w tych grupach szpiczaka i postępowaniem wzrostu komórek. Wykazano obniżoną ekspresję miR-196b, miR-135b, miR-320, miR-20a, miR-19b, miR-19a i miR-15a w wielu podtypach szpiczaka co może przyczynić się do nadekspresji ich prawdopodobnego genu docelowego jakim jest *CCND2*.

W pracy *Upregulation of Dicer is more frequent in monoclonal gammopathies of undetermined significance than in multiple myeloma patients and is associated with longer survival in symptomatic myeloma patients*. oceniono poziom ekspresji Dicer i Drosha u pacjentów z gammopatiami monoklonalnymi. Zbadano również korelację ekspresji Dicer z przebiegiem choroby w objawowym szpiczaku mnogim, u pacjentów leczonych zgodnie z hiszpańskim badaniem klinicznym Pethema GEM-2005. Wartości ekspresji Dicer były istotnie wyższe w MGUS niż w SMM i objawowym szpiczaku. W celu potwierdzenia wyników otrzymanych przy pomocy PCR, oceniono poziom ekspresji Dicer na podstawie danych z mikromacierzy, dla grupy 60 pacjentów z objawowym szpiczakiem oraz dla 20 przypadków MGUS i 33 SMM. Potwierdzono że ekspresja Dicer była obniżona w objawowym szpiczaku w porównaniu z NPC i MGUS. Porównano również profile ekspresji

miRNA pacjentów ze szpiczakiem mnogim o wysokim i niskim poziomie Dicer. W przypadku 32miRNA poziom ich ekspresji wykazywał wyższe wartości w grupie pacjentów z wysokimi poziomami Dicer. W ostatnim etapie przeanalizowano, czy poziom ekspresji Dicer ma wpływ na przebieg choroby. Nie stwierdzono istotnych różnic w parametrach klinicznych lub biologicznych w odniesieniu do poziomu Dicer.

W kolejnej publikacji *Restoration of microRNA-214 expression reduces growth of myeloma cells through positive regulation of P53 and inhibition of DNA replication* zbadano miR-375 i miR-214 o rozregulowanej ekspresji we wszystkich grupach szpiczaka. Zweryfikowano udział mechanizmów epigenetycznych w obniżeniu ekspresji miR-214 w komórkach szpiczaka po zastosowaniu 5-aza-dC, czynnika demetylującego DNA. Wykazano że niska ekspresja miR-214 w komórkach szpiczaka przyczynia się do utraty kontroli nad wzrostem tych komórek. Przywrócenie ekspresji miR-214 w komórkach szpiczaka indukowało apoptozę i hamowało proliferację przez ingerencję w szlaki sygnałowe p53/MDM2 i replikacji DNA.

W publikacji *Post-transcriptional Modifications Contribute to the Upregulation of Cyclin D2 in Multiple Myeloma* oceniono mechanizmy regulujące ekspresję *CCND2* w komórkach szpiczaka. W pierwszym etapie badań zastosowano test reporterowy lucyferazy, dzięki któremu zidentyfikowano *CCND2* jako bezpośredni gen docelowy dla miRNA zidentyfikowanych wcześniej jako potencjalne regulatory *CCND2*, takich jak miR-15a, 19a, 19b, 20a, 135b, 196b, 214, 320 i 375. Ektopowa transfekcja komórek szpiczaka za pomocą szeregu miRNA o obniżonej ekspresji w tych komórkach (miR-15a, 135b, 196b, 214 i 320) doprowadziła do obniżenia poziomu białka cykliny D2 poprzez bezpośrednie oddziaływanie z 3'UTR *CCND2*. W kolejnym etapie badań wykryto obecność krótkiego mRNA *CCND2* zarówno w liniach komórek szpiczaka mnogiego, jak i w komórkach pierwotnych szpiczaka, stosując cztery różne podejścia metodologiczne: qRT-PCR, hybrydyzację typu northern blot, mRNA FISH i 3'RACE PCR z sekwencjonowaniem produktu. Habilitantka wykazała, że modyfikacje potranskrypcyjne odgrywają istotną rolę w regulacji ekspresji *CCND2* w komórkach szpiczaka plazmocytoowego. Obniżenie poziomu ekspresji poszczególnych miRNA, których bezpośrednim celem molekularnym jest *CCND2* przyczynia się do nadekspresji *CCND2* w pewnych podgrupach szpiczaka mnogiego. Ponadto wykazano że skrócenie 3'UTR *CCND2* przez mechanizm alternatywnej poliadenylacji wiąże się z utratą miejsc wiązania miRNA, co również przyczynia się do podwyższenia ekspresji *CCND2*. Mechanizm ten wydaje się odgrywać decydującą rolę w sieci regulacyjnej między *CCND1* i *CCND2* w szpiczaku.

W kolejnej pracy *Amiloride, An Old Diuretic Drug, Is a Potential Therapeutic Agent for Multiple Myeloma*. Habilitantka wraz z Zespołem przeprowadziła badania przedkliniczne inhibitora spliceosomu. Wykazano, że aktywność amilorydu przeciw szpiczakowi jest zależna od modulacji spliceosomu i jest powiązana ze szlakiem P53. Szlak sygnałowy P53 był aktywowany po ekspozycji na amiloryd, niezależnie od stanu mutacji TP53. Amiloryd był również zdolny do indukowania apoptozy w komórkach szpiczaka, które nie wykazywały ekspresji P53.

W ostatniej pracy oryginalnej *A novel nanoimmunoassay method for quantification of proteins from CD138-purified myeloma cells: biological and clinical utility* opisano wdrożenie nowej techniki opartej na nano-kapilarnym teście immunologicznym do ilościowego oznaczania ekspresji białka w warunkach klinicznych w próbach szpiczaka. Niewielkie ilości materiału niezbędne do tych oznaczeń pozwalają przeanalizować po raz pierwszy poziom ponad 20 białek w zamrożonej próbce, która w dalszych etapach będzie używana w analizie DNA i RNA

Cennym uzupełnieniem tematycznym opisanych przez Habilitantkę badań jest praca przeglądowa, w której omówiono miRNA i mechanizmy prowadzące do deregulacji ich ekspresji i funkcji w szpiczaku.

Uzyskane przez Habilitantkę wyniki są niezwykle istotne i wnoszą cenny wkład w badania nad szpiczakiem mnogim. Wykazano, że w komórkach szpiczaka plazmocytoowego w porównaniu z prawidłowymi plazmocydami większość miRNA wykazuje obniżenie ekspresji. Profil ekspresji miRNA w szpiczaku jest związany z nieprawidłowościami genetycznymi, przy czym ekspresja miR-375 i miR-214 jest obniżona we wszystkich podgrupach cytogenetycznych szpiczaka. Wykazano również związek zmian w ekspresji genów kodujących białka istotne w patogenezie szpiczaka, jak na przykład CCND2, z poziomem określonych miRNA oraz potwierdzono że modyfikacje potranskrypcyjne odgrywają rolę w regulacji ekspresji CCND2. Udowodniono, że niski poziom ekspresji miR-214 w komórkach szpiczaka przyczynia się do niekontrolowanego wzrostu tych komórek. Opracowano protokół ekstrakcji białka z prób szpiczaka co pozwoliło na wdrożenie w warunkach klinicznych nowej techniki do ilościowego oznaczania białka opartej na kapilarnym nanooznaczeniu immunologicznym. Wykazano również, że amiloryd wykazuje silną aktywność przeciw szpiczakowi poprzez dwa mechanizmy działania: deregulację spliceosomu i aktywację szlaku sygnałowego p53.

Istotny jest aspekt praktyczny prowadzonych badań, których wyniki prowadzą do lepszego zrozumienia mechanizmów molekularnych w szpiczaku mnogim oraz dostarczają potencjalnych, nowych narzędzi terapeutycznych i diagnostycznych.

Ocena dorobku dydaktycznego, popularyzatorskiego:

Habilitantka wygłosiła 4 referaty na międzynarodowych konferencjach oraz wykłady na zaproszenie Uniwersytetu Andyjskiego Néstor Cáceres Velasquez, Juliaca, Peru (*Universidad Andina Néstor Cáceres Velasquez*), Peruwiańskiego Kongresu Studentów Farmacji i Biochemii (*Congreso Científico Peruano de Estudiantes de Farmacia y Bioquímica*).

dr Misiewicz-Krzemińska sprawowała opiekę nad realizacją 7 prac magisterskich, trzech na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, trzech na Wydziale Farmaceutycznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz jednej pracy na Uniwersytecie w Salamance.

Jest promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim Elizabeta Rojas Ricardo na Uniwersytecie w Salamance.

Ocena współpracy międzynarodowej Habilitantki:

Habilitantka jest członkiem Hiszpańskiego Towarzystwa Hematologii i Hemoterapii (*Sociedad Espanola de Hematologia y Hemoterapia*), od roku 2014 oraz European Hematology Association, od roku 2019.

dr Misiewicz-Krzemińska uczestniczyła w wielu projektach realizowanych w Hiszpanii. Brała udział w projekcie Międzynarodowej Fundacji Szpiczaka (*International Myeloma Foundation*), Inicjatywa Badawcza "Black Swan Research Initiative", grant badawczy "Brian Novis Research Grant", USA, temat „*Optimization and validation of an automated capillary immunoelectrophoresis technology to quantify the expression of essential proteins in the pathogenesis of multiple myeloma*”.

W latach 2013-2016 była wykonawcą zadania w Sieci Tematycznej Badań nad Rakiem (*Red Tematica de Investigacion del Cancer*), koordynatorem której był Eugenio Santos, zaś koordynatorem grupy Jesús San Miguel.

Aktywnie współpracuje z dr Enrique Ocio ze Szpitala Uniwersyteckiego "Marqués de Valdecilla", Uniwersytetu w Kantabrii w ramach badań nad nowymi lekami przeciwnowotworowymi, dr Sandra Muntion z Grupy Terapii Komórkowej Instytutu Badań

Biomedycznych w Salamance, dr Juan Cruz Hernández z Kliniki Onkologii, Szpitala Uniwersyteckiego w Salamance w ramach poszukiwania biomarkerów białkowych do przewidywania stopnia inwazyjności i wrażliwości na terapię u pacjentów z nowotworem prostaty oraz Hiszpańską Grupą Szpiczakową (*Grupo Español de Mieloma*) a także dr hab. Piotrem Suchockim z Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Kierowanie i udział w projektach międzynarodowych i krajowych

Habilitantka była kierownikiem projektu *Evaluation of the anti-tumor activity of amiloride in preclinical models of multiple myeloma* finansowanego przez Regionalny Zarząd Zdrowia Wspólnoty Autonomicznej Kastylii i Leon, Hiszpania, (*Gerencia Regional de Salud de la Junta de Castilla y León*), BIO/SA22/15.

Była wykonawcą w trzech polskich projektach finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki (wcześniej Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego) oraz jednym finansowanym przez NCBiR.

dr n. farm Irena Misiewicz-Krzemińska była wykonawcą w projektach finansowanych przez instytucje hiszpańskie: pięć grantów finansowanych przez Regionalny Zarząd Zdrowia Wspólnoty Autonomicznej Kastylii i Leon, Hiszpania, (*Gerencia Regional de Salud de la Junta de Castilla y León*) oraz Regionalny Zarząd Edukacji Wspólnoty Autonomicznej Kastylii i Leon, Hiszpania, (*Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León*), jeden przez Ministerio de Ciencia e Innovación, trzy przez Narodowy Instytut Zdrowia im. Króla Karola III, Hiszpania (*Instituto Carlos III*), jeden przez Narodowy Program Rozwoju Badań Naukowych i Technologicznych, Hiszpania, (*Programa Estatal de Fomento de la Investigación Científica y Tecnológica*).

Brała udział w programie badawczym w dziedzinie nauk o zdrowiu (*Subprograma de proyectos de investigación en salud*) finansowanym przez Ministerstwo Nauki i Innowacji, Hiszpania (*Ministerio de Ciencia e Innovación*)

Swoją działalność naukowo-badawczą Habilitantka rozwijała i prowadziła podczas stażu w Salamance pracując w Centrum Badań nad Rakiem, Szpitalu Uniwersyteckim oraz Instytucie Badań Biomedycznych w Salamance. Odbyła również staż w Laboratorium Zespołów Mieloproliferacyjnych (*Laboratorio de Síndromes Mieloproliferativos*), pod kierunkiem dr Felipe Prosper w Centrum Badań Medycyny Stosowanej w Pampelunie.

Wzięła udział w szeregu szkoleń naukowych, między innymi: 3rd International School of Cytometry, szkoleniu z detekcji DNA i białek, kursie real-time PCR, kursie bioinformatyczny, kursie z mikromacierzy białkowych.

Rozpoznawalność Habilitantki wśród krajowej i międzynarodowej społeczności specjalistów dokumentują recenzje publikacji do takich czasopismach jak *Blood*, *Oncotargets and Therapy* i *Expert Review of Hematology*.

Wyrazem uznania dla dorobku naukowego jest stypendium Hiszpańskiego Towarzystwa Hematologii i Hemoterapii za projekt dotyczący badań nad szpiczakiem które otrzymała w roku 2018.

Wniosek końcowy

Praca habilitacyjna dr n. farm Ireny Misiewicz-Krzemińskiej łączy ze sobą przedstawione publikacje w jeden logiczny cykl tematyczny, wyniki prac eksperymentalnych wnoszą nowe elementy w rozwój badań nad szpiczakiem plazmocytowym, a praca przeglądowa pozwala na usystematyzowanie obecnej wiedzy w odniesieniu do badań Habilitantki.

Osiągnięcie naukowe stanowi oryginalny dorobek Habilitantki, która wykazała umiejętność planowania oraz prowadzenia samodzielnych badań naukowych. Habilitantka posiada cenną umiejętność pracy w zespole badawczym, co w sposób istotny wpłynęło na innowacyjność otrzymanych wyników.

Oceniana rozprawa habilitacyjna oraz przedstawiony do oceny dorobek naukowy, spełniają kryteria stawiane kandydatom ubiegającym się o stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauk farmaceutycznych. Niedosyt budzi mało rozwinięta działalność dydaktyczna i organizacyjna. Recenzent ma jednak nadzieję że po uzyskaniu samodzielności naukowej Habilitantka uzupełni te obszary swojej działalności oraz rozpocznie popularyzację wiedzy i badań dotyczących jakże istotnego tematu jakim jest szpiczak mnogi.

Przedkładam zatem Wysokiej Radzie Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie dr n. farm Ireny Misiewicz-Krzemińskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

KIEROWNIK
Międzywydziałowej Katedry
Diagnostyki Laboratoryjnej i Molekularnej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Prof. dr hab. n. farm. Ewa Balcerczak