



UNIwersytet Medyczny w Białymstoku
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny
Laboratoryjnej
Zakład Chemii Leków
15-222 Białystok, ul. Mickiewicza 2D
Tel. (85) 748-57-06, FAX (85) 748-58-66
pal@umb.edu.pl

Prof. dr hab. n. farm. Jerzy Pałka

Białystok, 28.11.2016.

OCENA

dorobku naukowo-badawczego, dydaktyczno-organizacyjnego i szczególnego osiągnięcia naukowego dr n. farm. Aleksandry Sałagackiej-Kubiak, adiunkta w Pracowni Diagnostyki Molekularnej i Farmakogenomiki Zakładu Biochemii Farmaceutycznej i Diagnostyki Molekularnej Międzywydziałowej Katedry Diagnostyki Laboratoryjnej i Molekularnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, wykonana na zlecenie Centralnej Komisji, w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych.

I. Dane biograficzne

Pani Aleksandra Sałagacka-Kubiak urodziła się w 1981 r. w Pabianicach. W latach 2000-2005 studiowała analitykę medyczną na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. W roku 2005 uzyskała dyplom mgr analityki medycznej z wyróżnieniem, a następnie prawo wykonywania zawodu diagnosty laboratoryjnego. W tym samym roku podjęła studia doktoranckie na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, które ukończyła w 2009 roku i na podstawie rozprawy doktorskiej pt. "Ocena ekspresji genu ABCG2 i białka oporności raka piersi (BCRP) jako potencjalnych czynników prognostycznych w raku jelita grubego" uzyskała stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych. W roku 2014 uzyskała tytuł specjalisty w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej. W latach 2008-2011 zatrudniona była na stanowisku asystenta w Pracowni Diagnostyki Molekularnej i Farmakogenomiki Zakładu Biochemii Farmaceutycznej i Diagnostyki Molekularnej Katedry Chemii Farmaceutycznej i Biochemii UM w Łodzi, a od 2011 do chwili obecnej na stanowisku adiunkta w tej samej jednostce przekształconej w Międzywydziałową Katedrę Diagnostyki Laboratoryjnej i Molekularnej.

W latach 2006-2014 odbyła kilkanaście staży zawodowych w ramach specjalizacji w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej.

Główny nurt zainteresowań badawczych dr Aleksandry Sałagackiej-Kubiak dotyczy oceny polimorfizmu genów oporności wielolekowej, ich znaczenia w patogenezie różnych chorób oraz biologii molekularnej i diagnostyki genetycznej nowotworów.

II. Ocena dorobku naukowo-badawczego

Dorobek naukowy dr Aleksandry Sałagackiej-Kubiak obejmuje 29 publikacji, w tym 6 prac poglądowych i 1 rozdział w podręczniku, a także zgłoszenie patentowe (2014 rok) oraz

ponad 28 komunikatów konferencyjnych, w tym 13 prezentowanych na konferencjach międzynarodowych. W 19 spośród oryginalnych prac jest pierwszym lub drugim autorem. Prace te opublikowano w czasopiśmie posiadających łączny IF=26,141 lub 391 punktów MNiSW. Z dorobku naukowego wyodrębniono 6 prac opublikowanych w czasopiśmie o łącznym IF = 7,362 (105 punktów MNiSW), stanowiących szczególne osiągnięcie naukowe (w myśl art.16 ust.2 Ustawy z 14 marca 2003, o stopniach naukowych i tytule naukowym, Dz.U. z 2003r., nr 65, poz.595, Dz.U. z 2005 r., nr. 164, poz. 1365, Dz.U. z 2011 r., nr.84, poz. 455).

Całokształt działalności naukowo-badawczej charakteryzuje spójność tematyczna. Jej podłożem jest zastosowanie narzędzi biologii molekularnej do badania polimorfizmu genów oporności wielolekowej, odrębności molekularnych komórek nowotworowych, poszukiwania markerów genetycznych różnych chorób, zwłaszcza nowotworowych, a także przewidywania skuteczności farmakoterapii chorób.

W początkowym okresie działalności badawczej zainteresowanie Habilitantki skupione było na prognostycznej wartości ekspresji genu ABCG2 (transportera błonowego ksenobiotyków, odpowiedzialnego za oporność komórek na farmakoterapię) i kodowanego przez ten gen białka BCRP (białka oporności raka piersi) w przebiegu raka jelita grubego. Badania te dostarczyły sugestii o prognostycznej wartości tych czynników w raku jelita grubego i były wykorzystane w dalszych badaniach nad patogenezą ryzyka raka żołądka. Osiągnięciem naukowym w tym zakresie było również wykrycie niekorzystnej prognostycznej wartości wysokiej ekspresji białek nm23 i maspiny w raku jelita grubego oraz pozytywnej wartości prognostycznej allelu 3435T genu ABCB1 w przebiegu tej choroby. Podobne badania nad polimorfizmem genu ABCB1 w raku żołądka wykazały prawdopodobne ich znaczenie w progresji tej choroby. Sporo uwagi Habilitantka poświęciła ocenie polimorfizmu genu ABCB1/MDR1 w różnych nowotworach hematologicznych. Badania te wykazały ścisły związek charakterystycznych mutacji genu MDR1 z lekoopornością ostrej białaczki limfoblastycznej, mieloblastycznej, przewlekłej białaczki szpikowej i szpiczaka mnogiego. Pozwoliły one wysunąć hipotezę o predyspozycji nosicieli tych mutacji do rozwoju omawianych chorób nowotworowych. Hipoteza sprawdziła się w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej i szpiczaka mnogiego charakteryzujących się szczególnie genotypem TT (zmutowana homozygota) sugerując predyspozycję nosicieli zmutowanych alleli T do rozwoju tych chorób, a także oporności na klasyczne schematy leczenia. Potwierdziły to badania ekspresji ponad 90 genów uczestniczących w procesie apoptozy na modelach komórkowych poddanych działaniu różnych leków cytostatycznych.

Szczególną uwagę zwracają badania nad mutacjami pojedynczych nukleotydów (SNP) transporterów z rodziny ABC oraz znaczeniem tych mutacji w chorobie wrzodowej żołądka i raku żołądka, a także innych chorób, np. depresji. Na przykład poznanie mutacji P-pg w przebiegu choroby wrzodowej dostarczyło wiedzy o podatności pacjentów na zakażenie H. pylori oraz depresję i pozwoliło podjąć dalsze badania nad rolą tych mutacji w patogenezie tych chorób.

W toku dalszej działalności badawczej przedmiotem głównego zainteresowania Habilitantki były badania nad genem kodującym białko P65 i jego ekspresją w różnych nowotworach złośliwych. Przeprowadzone korelacje ekspresji genu P65 ze stopniem zróżnicowania histologicznego tkanek nowotworowych i stopniem zaawansowania

klinicznego choroby pozwoliły wysunąć hipotezę o przydatności diagnostycznej tego genu w raku piersi o niskim stopniu zaawansowania klinicznego. Wyniki tych badań stały się inspiracją do badań nad rolą tego genu w diagnostyce raka żołądka i jelita grubego, które przyczyniły się do wielu odkryć i stały się przedmiotem wielu interesujących i pionierskich publikacji. Przykładem osiągnięć w tym zakresie było wykazanie wysokiej ekspresji genu P65 w zaawansowanych klinicznie rakach żołądka oraz przedstawienie dowodów o braku związku pomiędzy ekspresją genu P65 a stopniem zakażenia H. pylori w błonie śluzowej żołądka. Pozwoliło to zaliczyć omawiany gen do grupy markerów progresji raka żołądka. Podobne rezultaty otrzymano w odniesieniu do raka jelita grubego o wysokim stopniu zaawansowania klinicznego. Dalsze badania nad genem P65 doprowadziły do poznania jego sekwencji nukleotydowej, lokalizacji chromosomowej, budowy eksonowo-intronowej oraz pozwoliły zdeponować tę sekwencję w banku genowym pod numerem FJ194940.1. Pomimo braku specyficzności genu FJ194940 jako markera nowotworowego, przedstawiono dowody homologii tego genu do transkryptu jednego z ludzkich retrowirusów (HERV166), co może tłumaczyć brak specyficzności tego markera.

W celu doskonalenia warsztatu badawczego, rozwoju naukowego oraz realizacji wspólnych projektów badawczych Habilitantka podjęła szeroko zakrojoną współpracę naukową, między innymi z Politechniką Wrocławską, firmą ZAMEL Sp. z o.o. w Pszczynie, Instytutem Hematologii i Transfuzjologii, Kliniką Hematologii UM w Łodzi, NZOZ Pulsmed i wieloma innymi. Ponadto Habilitantka podjęła współpracę z Helmholtz Centre for Infection Research oraz firmą Via Electronics (Niemcy) i planuje złożenie wspólnych projektów badawczych do NCN i NCBiR.

Na podstawie dokumentacji publikacyjnej można stwierdzić, że Habilitantka opanowała metodologię nowoczesnych technik biologii molekularnej (RT-PCR, qRT-PCR, PCR-RFLP), hybrydyzację Northern blot, mikromacierze, Western blot, ELISA i wiele innych doskonaląc nowoczesny i wielodyscyplinarny warsztat badawczy poszukiwania nowych markerów chorób.

Za działalność naukową Habilitantka została wyróżniona 6 nagrodami, między innymi nagrodą naukową Rektora UM w Łodzi (2012, 2013), nagrodą za pracę doktorską w ramach Ogólnopolskiego Konkursu Prac Dyplomowych z Medycyny Laboratoryjnej (2011) oraz grantem badawczym Prezydenta Miasta Łodzi (2004).

Wyniki powyższych badań przyczyniły się do postępu wiedzy w zakresie diagnostyki i prognostyki chorób nowotworowych i przysporzyły Autorowi tych osiągnięć wartościowego dorobku naukowego.

III. Ocena osiągnięcia naukowego określonego w art.16 ust.2 Ustawy z 14 marca 2003, o stopniach naukowych i tytule naukowym, Dz.U. z 2003r., nr 65, poz.595, Dz.U. z 2005 r., nr. 164, poz. 1365, Dz.U. z 2011 r., nr.84, poz. 455).

Przedmiotem oceny znaczącego osiągnięcia naukowego jest cykl 6 oryginalnych prac współautorskich, w których Habilitantka opisuje wyniki badań nad poszukiwaniem związku przyczynowo skutkowego pomiędzy zakażeniem *Helicobacter pylori*, polimorfizmem SNP genu ABCB1, ABCG2 i TNFA, a ryzykiem rozwoju choroby wrzodowej.

Tematyka badawcza osiągnięcia naukowego Habilitantki jest zatem konsekwencją zainteresowań poszukiwaniem nowych rozwiązań diagnostycznych oceny ryzyka choroby wrzodowej i w następstwie tej choroby ryzyka raka żołądka.

Ten kierunek badań konsekwentnie realizowany przez wiele lat pozwolił na podsumowanie osiągniętych wyników, przedstawienie hipotezy patogenezy choroby wrzodowej i przedyskutowanie perspektyw zastosowania opracowanej przez Habilitantkę logistyki badawczej w diagnostyce rokowniczej rozwoju choroby wrzodowej. Osiągnięcie naukowe pt. **”Wpływ polimorfizmów pojedynczych nukleotydów i ekspresji wybranych genów na ryzyko rozwoju choroby wrzodowej”** stanowią prace doświadczalne opublikowane w czasopiśmie o łącznym współczynniku oddziaływania **IF =7,362 (105 punktów MNiSW)**. We wszystkich 6 pracach opublikowanych w latach 2011-2016 dominująca rola dr Aleksandry Sałagackiej-Kubiak w koncepcji, organizacji pracy i przeprowadzeniu doświadczeń została potwierdzona stosowymi oświadczeniami współautorów. We wszystkich pracach Habilitantka jest pierwszym autorem, a w zgłoszeniach patentowych współtwórcą jako drugi autor.

Powyższe prace zawierają wyniki badań nad mutacjami pojedynczych nukleotydów (SNP) transporterów z rodziny ABC oraz znaczeniem tych mutacji w chorobie wrzodowej żołądka i prawdopodobnym ich wpływie na rozwój raka żołądka. Poznanie mutacji ABCB1, ABCG2, a także niektórych cytokin prozapalnych (np. TNF α) w przebiegu choroby wrzodowej dostarczyło wiedzy o podatności nosicieli tych mutacji na zakażenie H. pylori i pozwoliło podjąć dalsze badania nad ich rolą w patogenezie tych chorób. Niezwykle cenną obserwacją było wykazanie wpływu niektórych mutacji genu ABCB1 (genotypu 3435 TT) na hamowanie ekspresji pompy P-gp i upośledzenie jej funkcji sprzyjającej zakażeniu H. pylori oraz postępowi choroby wrzodowej żołądka. Obserwacja ta może zostać wykorzystana w prognostyce podatności na chorobę wrzodową żołądka. Natomiast w przypadku genu innego transportera z rodziny ABC, ABCG2, nie stwierdzono znaczenia polimorfizmu tego genu w patogenezie choroby wrzodowej, natomiast wykazano ścisłą zależność jego ekspresji od stopnia zakażenia H. pylori. Badania Habilitantki zwróciły również uwagę na ważną rolę P-gp w transporcie cytokin w komórkach układu immunologicznego i prawdopodobny wpływ genotypów transporterów ABC na odpowiedź immunologiczną organizmu, podatność na zakażenie i rozwój choroby wrzodowej. Jakkolwiek nie wykazano wpływu polimorfizmu jedynej badanej cytokiny TNF α na rozwój zakażenia H. pylori w przebiegu choroby wrzodowej żołądka, to jednak zastosowana logistyka badawcza stanowi inspirację do poszerzenia badań o interleukiny, interferony i inne cytokiny.

Badania objęte publikacjami stanowiącymi osiągnięcie naukowe przeprowadzono przy użyciu nowoczesnych technik biologii molekularnej i genetyki, a także specjalistycznej analizy statystycznej. Powyższe badania realizowane były w ramach 3 projektów badawczych finansowanych przez MNiSW (2007-2013), w których Habilitantka była wykonawcą oraz projektu w ramach działalności statutowej Uczelni (2014-2016), którym kierowała. Ponadto Habilitantka rozwinęła szeroką współpracę z wieloma krajowymi i zagranicznymi ośrodkami naukowymi, między innymi z Helmholtz Centre for Infection Research oraz firmą Via Electronics (Niemcy) z planami złożenia wspólnych projektów badawczych do NCN i NCBiR.

Wyniki badań stanowiących szczególne osiągnięcie naukowe są indywidualnym wkładem Habilitantki do postępu wiedzy o roli polimorfizmu SNP genu ABCB1, ABCG2 i TNFA w patogenezie choroby wrzodowej żołądka, która może być przydatna w diagnostyce i prognostyce tej choroby.

IV. Ocena dorobku dydaktyczno-organizacyjnego

Dr Aleksandra Sałagacka-Kubiak posiada bogate doświadczenie dydaktyczne z zakresu biochemii i biologii molekularnej. Od 2005 roku prowadzi ćwiczenia, seminaria i wykłady dla studentów kierunku farmacja i analityka medyczna, a także ćwiczenia z biochemii dla studentów studiów magisterskich na kierunku kosmetologia. Prowadzi ponadto seminaria magisterskie dla studentów kierunku farmacja, seminaria dla słuchaczy Studiów Podyplomowych z analityki medycznej oraz kursy dla studentów biotechnologii Uniwersytetu J. Kochanowskiego w Kielcach. Intensywnie uczestniczy w działalności szkoleniowej w ramach kształcenia specjalizacyjnego z laboratoryjnej diagnostyki medycznej, laboratoryjnej genetyki medycznej i laboratoryjnej diagnostyki mikrobiologicznej oraz szkolenia ciągłego farmaceutów. W latach 2007-2015 była opiekunem naukowym 21 prac magisterskich. Jest także opiekunem Studenckiego Koła Naukowego w Pracowni Diagnostyki Molekularnej i Farmakogenomiki.

Dr Aleksandra Sałagacka-Kubiak aktywnie uczestniczy w działalności organizacyjnej Uczelni i Wydziału między innymi poprzez organizację działalności dydaktycznej i naukowej Pracowni, opracowanie wykładów do e-learningu, członkostwo w Uczelnianym Zespole ds. Zapewnienia Jakości Kształcenia (2012-2016), członkostwo Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej i Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka, wykonawstwo i kierowanie projektami badawczymi. Prowadzi ponadto intensywną współpracę naukową z wieloma krajowymi i zagranicznymi ośrodkami naukowymi.

Reasumując stwierdzam, że dr Aleksandra Sałagacka-Kubiak jest doświadczonym dydaktykiem i sprawnym organizatorem, pełniącym wiele ważnych funkcji w życiu Uczelni i Wydziału.

V. Wniosek końcowy

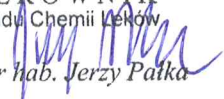
Dr Aleksandra Sałagacka-Kubiak spełnia wymagania stawiane Kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego określone art.16 ust.2 Ustawy z 14 marca 2003, o stopniach naukowych i tytule naukowym, Dz.U. z 2003r., nr 65, poz.595, Dz.U. z 2005 r., nr. 164, poz. 1365, Dz.U. z 2011 r., nr.84, poz. 455). Uzasadniają to następujące argumenty:

1. wartościowy dorobek naukowy (**29 publikacji, IF=26,141, 391 punktów MNiSW**, zgłoszenie patentowe (2014 rok) oraz 28 komunikatów konferencyjnych. W 19 pracach oryginalnych jest pierwszym lub drugim autorem.
2. wysoka wartość poznawcza i praktyczna osiągnięcia naukowego (**6 prac, IF=7,362, 105 punktów MNiSW jako pierwszy autor**), stanowiących indywidualny, oryginalny i twórczy wkład do wiedzy o roli polimorfizmu

SNP genu ABCB1, ABCG2 i TNFA w patogenezie choroby wrzodowej żołądka i raka żołądka o potencjalnym zastosowaniu w diagnostyce i prognostyce tych chorób.

3. Wysoka aktywność dydaktyczna, organizacyjna i zawodowa (intensywna działalność dydaktyczna przed-dyplomowa i podyplomowa, wysokie kompetencje zawodowe, naukowe i metodologiczne potwierdzone licznymi szkoleniami, tytuł specjalisty w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej, a także działalność organizacyjna na rzecz Wydziału i Uczelni).
4. współpraca naukowa z krajowymi i zagranicznymi instytucjami badawczymi

Powyższe argumenty upoważniają mnie do przedłożenia Wysokiej Radzie Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosku o dopuszczenie dr Aleksandry Sałagackiej-Kubiak do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

K I E R O W N I K
Zakład Chemii Leków

prof. dr hab. Jerzy Pałka