



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Katedra i Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Molekularnej

ul. Przybyszewskiego 49  
60-355 Poznań

tel/fax 61 869 15 32  
www.ckdm ump.edu.pl

Poznań, 05.12.2016 r.

Dr hab. Błażej Rubiś  
Recenzent i Członek Komisji Habilitacyjnej  
Katedra i Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Molekularnej  
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

### RECENZJA

dorobku naukowego dr Aleksandry Sałagackiej-Kubiak  
ubiegającej się o stopień naukowy doktora habilitowanego  
w dziedzinie nauk farmaceutycznych

Ocenę opracowano na podstawie materiałów dostarczonych przez Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wraz z pismem przewodnim Nr DF 187/2016 z dnia 24 października 2016r. Z pisma wynika, że postępowanie habilitacyjne w sprawie Pani dr Aleksandry Sałagackiej-Kubiak zostało wszczęte przez Centralną Komisję ds. Stopni i Tytułów w dniu 11 października 2016r.

#### **Rozwój naukowy i zawodowy**

Pani dr Aleksandra Sałagacka-Kubiak jest analitykiem medycznym wykształconym na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Po odbyciu studiów, w roku 2005, uzyskała dyplom magistra. Następnie habilitantka podjęła pracę w Katedrze Chemii Farmaceutycznej i Biochemii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, gdzie w roku 2009 Pani Sałagacka-Kubiak uzyskała stopień doktora nauk farmaceutycznych na podstawie rozprawy pt.: „Ekspresja genu ABCG2 i białka oporności raka piersi (BCRP) jako potencjalnych czynników prognostycznych w raku jelita grubego”, której promotorem był Pan Prof. Dr hab. Marek Mirowski.

Po uzyskaniu stopnia doktora (praca nagrodzona wyróżnieniem podczas Ogólnopolskiego Konkursu Prac Dyplomowych z Medycyny Laboratoryjnej) Pani dr

Salągacka-Kubiak na ścieżce dalszego rozwoju naukowego i zawodowego uzyskała tytuł specjalisty w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej w roku 2014.

Ścieżkę kariery zawodowej habilitantka rozpoczęła w roku 2008 w Katedrze Chemii Farmaceutycznej i Biochemii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, z którym to ośrodkiem związana jest po dzień dzisiejszy będąc zatrudnioną na etacie adiunkta (aktualnie: Międzywydziałowa Katedra Diagnostyki Laboratoryjnej i Molekularnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi).

W ramach zadań dydaktycznych Pani dr Salągacka-Kubiak realizuje wykłady oraz ćwiczenia na studiach magisterskich na kierunku Farmacja, Kosmetologia, Analityka Medyczna czy Biotechnologia, co świadczy o wszechstronności habilitantki ale i potwierdza jej dobre przygotowanie organizacyjne do prowadzenia procesu dydaktycznego. Pani dr Salągacka-Kubiak była bezpośrednio zaangażowana w realizację 21 prac magisterskich już od 2006 roku. Należąc do środowiska akademickiego aktywnie wspierała działalność studentów Uniwersytetu w charakterze opiekuna V roku Analityki Medycznej od 2012 roku oraz wspierając działalność Studenckiego Koła Naukowego funkcjonującego przy macierzystej Katedrze. Dodatkowa działalność habilitantki to członkostwo w Uczelnianym Zespole ds. Zapewnienia Jakości Kształcenia Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 2012-2016. Pani dr Salągacka-Kubiak od kilku już lat jest członkiem 2 krajowych towarzystw, odpowiednio Diagnostyki Laboratoryjnej i Genetyki Człowieka.

Działalność naukowa habilitantki zaowocowała również współautorstwem w procesie zgłaszania wynalazku. Podejmowaną przez habilitantkę współpracę znamionuje głównie charakter lokalny choć podjęła również próby udziału w składaniu wniosków o finansowanie projektów we współpracy z ośrodkami zagranicznymi – jak wynika jednak z autoreferatu, prawdopodobnie bez skutku, co jednak nie umniejsza wartości samych prób aplikowania. Dodatkowo podkreślić należy umiejętność nawiązywania przez habilitantkę kontaktów zawodowych i fakt, że współpraca z ośrodkami Uniwersyteckimi zaowocowała między innymi udziałem w konsorcjum z Politechniką Wrocławską.

Aktywność propagująca naukę w ramach udziału w konferencjach jest przyzwoita lecz trudna do zdefiniowania gdyż udział w konferencjach został opisany jako aktywny i niełatwo określić czy opis ten zawiera w sobie również wygłaszanie referatów przez samą habilitantkę czy tylko prezentacje plakatowe. Ponadto swego rodzaju ograniczeniem wydaje się odbycie przez habilitantkę staży związanych głównie ze specjalizacją i trudno wnioskować o ich istotności w kontekście rozwoju naukowego czy zawodowego. Jakkolwiek granica między

tymi pojęciami jest trudna do wyszczególnienia, a pojęcie analityki medycznej tych granic prawie nie posiada.

Zainteresowania habilitantki skupiają się wokół nowoczesnej diagnostyki molekularnej mającej na celu ocenę znaczenia transporterów przezbłonowych z rodziny ABC w patogenezie chorób człowieka ale i poszukiwanie potencjalnych celów terapii spersonalizowanej. Na podstawie opublikowanych prac można stwierdzić, że Autorka sprawnie porusza się w powyższej tematyce oraz biegle posługuje się językiem naukowym.

Podsumowując, działalność dydaktyczną i naukową Pani dr Sałagackiej-Kubiak oceniam jako satysfakcjonującą. Należy zaznaczyć jednak brak informacji o pełnieniu funkcji promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim oraz brak informacji o udziale w organizacji konferencji na dowolnym szczeblu. Z uwagi jednak na fakt, że nie są to czynniki niezbędne trudno je oceniać negatywnie choć zapewne byłyby dodatkowym atutem, nie wspominając o znaczeniu tego typu aktywności dla rozwoju naukowego.

Habilitantka była wykonawcą 3 grantów subsydiowanych przez ośrodki zewnętrzne (raz przez KBN oraz dwukrotnie przez MNiSW) oraz kierownikiem jednego, finansowanego przez jednostkę macierzystą. Za swą działalność naukową była nagradzana kilkakrotnie m.in. dwukrotnie przez Rektora UM w Łodzi.

Niestety nie ma informacji o kierowaniu projektami badawczymi finansowanymi ze źródeł innych niż macierzysta jednostka. Habilitantka nie przywołuje również aktywnego udziału w przygotowywaniu recenzji publikacji w czasopismach, co jak rozumiem należy interpretować jako brak takowych epizodów w jej działalności. Podobnie, habilitantka nie wykazała aktywności w postaci recenzji projektów naukowych, co sugeruje duży zakres obszarów, które mogą i powinny być udoskonalane.

### **Ocena dorobku Naukowego przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora**

Przed uzyskaniem stopnia doktora nauk farmaceutycznych zainteresowania naukowe habilitantki koncentrowały się wokół zjawiska oporności wielolekowej komórek raka jelita grubego warunkowanej genami z rodziny ABC. Pani dr Sałagacka-Kubiak podejmowała próbę oceny wartości prognostycznej białka BCRP. Podczas realizacji tych zainteresowań habilitantka opublikowała jedną pracę oryginalną i dwie pogładowe o łącznym współczynniku oddziaływania  $IF=2,358$  oraz punktacji  $MNiSW=31$ .

Uzyskane w tym okresie wyniki zostały zaprezentowane na 4 konferencjach naukowych, w tym dwóch zagranicznych. Działalność habilitantki z okresu przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora oceniam na satysfakcjonującą.

### **Ocena dorobku Naukowego po uzyskaniu stopnia naukowego doktora**

Osiągnięcie naukowe prezentowane we wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauk farmaceutycznych Pani dr Sałagackiej-Kubiak dotyczy zagadnienia pt.: Wpływ polimorfizmów pojedynczych nukleotydów i ekspresji wybranych genów na ryzyko rozwoju choroby wrzodowej.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych (2009-2016) pani dr Sałagacka-Kubiak jest współautorem kolejnych 21 prac, co daje łączny IF=26,141 oraz punktację MNiSW=391. Wyniki były też prezentowane na sporej, jak na tak krótki okres, liczbie konferencji krajowych i zagranicznych o liczbie 15 (łącznie 28).

**Zakres osiągnięcia naukowego podlegającego ocenie w kontekście postępowania habilitacyjnego to 6 prac opublikowanych w okresie 2011-2016 i we wszystkich habilitantka jest pierwszą autorką.** Prace zostały opublikowane w czasopiśmie o współczynniku oddziaływania IF w zakresie 0,155 do 2,445, co łącznie daje punktację w wysokości IF=7,362 oraz MNiSW=105. Znaczący udział habilitantki we wszystkich pracach został potwierdzony stosownymi oświadczeniami choć w niektórych przypadkach zdefiniowany zakres udziału innych autorów wydaje się wchodzić w zakres kompetencji głównego badacza. Prostym zabiegiem określającym jasno udział habilitantki w poszczególnych pracach byłby na pewno, oprócz podziału funkcyjnego, również zdefiniowany szacunkowy udział procentowy.

**Spójność tematyczna osiągnięcia nie budzi zastrzeżeń i świadczy o perspektywnym spojrzeniu autorki prac na zasady integracji metabolizmu na poziomie genomu, proteomu i metabolomu człowieka.** Zasadniczy problem podjęty przez habilitantkę dotyczy istotnego zagadnienia w kontekście jakości zdrowia i życia człowieka jakim jest choroba wrzodowa przewodu pokarmowego. W treści autoreferatu Autorka w sposób wyczerpujący i zgodny z aktualnym stanem wiedzy zwięźle przedstawia patomechanizm choroby wrzodowej wskazując na jej istotną korelację ze statusem aktywności transporterów przez błonowych. W nawiązaniu do znanych mechanizmów farmakodynamiki i farmakogenomiki Autorka koncentruje swoją uwagę na transporterach z rodziny ABC i ich roli w utrzymaniu homeostazy układu pokarmowego. Mówiąc o genach nie sposób oczywiście nie wspomnieć o ich różnych allelach i regulacji ekspresji, co Autorka czyni podchodząc do problemu w sposób analityczny, co zasługuje na uznanie. Sam cel badań, choć wielowątkowy, został określony precyzyjnie w postaci 3 zasadniczych zadań dotyczących odpowiednio (i) próby oceny wartości prognostycznej polimorfizmów SNP w genach *ABCB1*, *TNFA* oraz *ABCG2* w chorobie wrzodowej, (ii) próby oceny wartości

prognostycznej haplotypów genów *ABCB1* oraz *TNFA*, a także (iii) próby oceny wartości diagnostycznej ekspresji genu *ABCG2* u pacjentów z chorobą wrzodową. Postawione hipotezy i cele o znaczeniu badanych genów dla patogenezы badanej choroby znajdują poparcie w przesłankach literaturowych, spełniając przy tym warunek nowości. Zasadniczy problem, którego rozwiązania podjęła się autorka dotyczy identyfikacji potencjalnych korelacji pomiędzy czynnikami genetycznymi warunkującymi status genów oporności wielolekowej, a ryzykiem zachorowania na chorobę wrzodową.

**Pani dr potwierdziła znaczenie polimorfizmu w genie *ABCB1* w pozycji 3435 jako potencjalnego czynnika o znaczeniu prognostycznym dla ryzyka rozwoju choroby wrzodowej ale i ryzyka zakażenia *H. pylori*. Kontynuując badanie znaczenia polimorfizmów *ABCB1* ale i *TNF* dla patogenezы choroby wrzodowej Pani dr Sałagacka-Kubiak wykazała dominującą rolę *locus* 3435 w ryzyku zarówno choroby wrzodowej jak i zakażenia omawianym patogenem. Podobnie, habilitantka dokonała bardzo istotnej i nowatorskiej obserwacji, która doprowadziła do wniosku o korelacji poziomu ekspresji genu *ABCB1* z intensywnością zakażenia *H. pylori* sugerując potencjalny indukcyjny wpływ zakażenia na poziom ekspresji *ABCB1* w błonie śluzowej żołądka. Zasadność prowadzenia badań w kierunku analizy zjawiska transportu ksenobiotyków, leków ale i w kontekście zakażeń nie ulega więc wątpliwości zwłaszcza w erze załamania antybiotykoterapii.**

Uzyskane wyniki zostały podsumowane w postaci 4 wniosków adekwatnie, rozważnie i bez nadinterpretacji oddając charakter zdobytej wiedzy i wskazując na potencjalny związek transporterów ABC z ekspozycją na patogenne czynniki pochodzenia mikrobiologicznego w patogenezie choroby wrzodowej.

Dorobek autorki został uzupełniony o informacje o liczbie cytowań prac wg Web of Science 73 (na dzień dzisiejszy 79) oraz indeks  $h = 3$  (na dzień dzisiejszy 4) co świadczy o istotności i znaczeniu uzyskanych przez Nią wyników dla stanu wiedzy z zakresu przedmiotu badań.

Dość trudne jest ocenienie zastosowanych przez habilitantkę metod molekularnych, z których dominująca wydaje się być metoda PCR-RFLP, która nie należy ani do najnowszych ani też do szczególnie wyrafinowanych metod badania ludzkiego genomu. Nieco bardziej nowoczesna jest na pewno metoda qPCR służąca do ilościowej oceny ekspresji genów. Cenną zdolnością habilitantki wydaje się zdolność posługiwania się złożonymi analizami statystycznymi, które Autorka prezentuje z dużą swobodą i biegłością.

## **Ocena dorobku Naukowego po uzyskaniu stopnia naukowego doktora niezwiązany z cyklem prac habilitacyjnych.**

Pozostałe zainteresowania Autorki są skupione wokół czynników ryzyka chorób nowotworowych i nienowotworowych w tym raka jelita grubego, raka żołądka, szpiczaka mnogiego czy depresji. Potwierdzeniem wielokierunkowości zainteresowań Autorki są liczne monografie i kolejne prace naukowe. Prace te prowadzone w szerokim zakresie biologii molekularnej świadczą o dobrym przygotowaniu Autorki do prowadzenia wielowątkowych badań z zastosowaniem różnych metod analitycznych, które habilitantka potrafi adaptować i walidować na własne potrzeby. W efekcie Pani dr Sałagacka-Kubiak uzyskała wyniki świadczące o zasadności podjętych badań i wskazujące m.in. na rolę genów z rodziny ABC w patogenezie raka żołądka, a także w odpowiedzi pacjentów z depresją na farmakoterapię. Inne badania molekularne pozwoliły na identyfikację roli apoptozy w ścieżkach kontrolujących metabolizm komórek przewlekłej białaczki limfatycznej. Wykraczanie poza główny nurt zainteresowań doprowadziło również habilitantkę do zainteresowania w zakresie identyfikacji mechanizmów towarzyszących implantacji balonu żołądkowego.

### **Podsumowanie**

**Biorąc pod uwagę całkowity dorobek habilitantki stwierdzam, że mierzalne parametry oceny są adekwatne do liczby prac i aktywności naukowej Pani dr Sałagackiej-Kubiak. Prezentacja Jej dokonań wskazuje na dynamiczny rozwój w ostatnich latach, a charakter dokonań habilitantki jest znaczący i spójny, co podkreślone zostało przez merytoryczny autoreferat. Pani dr Sałagacka-Kubiak posiada istotny dorobek naukowy, a jej znaczący udział, podkreślony pierwszym autorstwem, i podjęty kierunek wpisują się w najnowszy nurt badań molekularnych zmierzających do wdrożenia zagadnienia medycyny spersonalizowanej.**

**Przedstawione osiągnięcie naukowe stanowi istotny wkład w rozwój diagnostyki molekularnej. Zakres badań, stosowanych technik oraz doświadczenie pierwszego autora świadczą o dużym potencjale badawczym i organizacyjnym habilitanta, co niewątpliwie stanowi bardzo istotny argument świadczący o sporej samodzielności dr Sałagackiej-Kubiak.**

**Uważam, że przedstawiony dorobek Pani dr Sałagackiej-Kubiak w pełni odpowiada wymogom stawianym kandydatom do stopnia doktora habilitowanego. Spełnia on kryteria oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora**

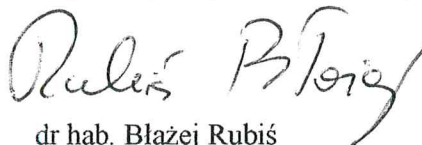
**habilitowanego, określone w Ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2014 r. poz. 1852 ze zm.) oraz określone w rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorski, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora z dnia 30.10.2015 (Dz. U. Poz. 1842) i w pełni zasługuje na uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk farmaceutycznych.**

Tym samym przychylam się do prośby habilitanta o pozytywne rozpatrzenie wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego na podstawie zaprezentowanego autoreferatu i przedkładam Wysokiej Komisji Habilitacyjnej powołanej przez Centralną Komisję ds. Stopni i Tytułów własny wniosek o dopuszczenie Pani dr Aleksandry Sałagackiej-Kubiak do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Z poważaniem,

Kierownik Katedry

Chemii Klinicznej i Diagnostyki Molekularnej



dr hab. Błażej Rubiś