

**Uzasadnienie uchwały Komisji Habilitacyjnej
dotyczącej wniosku złożonego
do Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów
przez dr n. farm. Aleksandrę SAŁAGACKĄ-KUBIAK
w związku z ubieganiem się o nadanie stopnia doktora habilitowanego**

Na podstawie ustawy z dnia 18 marca 2011 r. (Dz. U. 2011 Nr 84 poz. 455) o zmianie ustawy – Prawo o szkolnictwie wyższym, ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki, zmianie niektórych ustaw i rozporządzenia MNiSW z dnia 1 września 2011 r. (Dz. U. Nr 196 poz. 1165) w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego, Komisja Habilitacyjna powołana przez Centralną Komisję do Spraw Stopni i Tytułów, pozytywnie zaopiniowała wniosek o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych dr n. farm. Aleksandry Sałagackiej-Kubiak.

W przedmiotowej sprawie powołani recenzenci: **Prof. dr hab. Urszula Mazurek, Prof. dr hab. Jerzy Pałka** oraz **Dr hab. Błażej Rubiś**, przedstawili opinie popierające wniosek Kandydatki o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Podczas posiedzenia, które odbyło się w dniu 30 stycznia 2017 r., recenzenci oraz pozostali członkowie Komisji Habilitacyjnej (**prof. dr hab. Jan Pachecka – przewodniczący Komisji, dr hab. Magdalena Jasińska-Stroschein – sekretarz Komisji, dr hab. Tomasz Śledziński – członek Komisji i dr hab. Dorota Piotrowska – członek Komisji**) szczegółowo przedyskutowali dorobek naukowy, w tym cykl sześciu pełnotekstowych prac oryginalnych pt. *"Wpływ polimorfizmów pojedynczych nukleotydów i ekspresji wybranych genów na ryzyko rozwoju choroby wrzodowej"* będący osiągnięciem naukowym, oraz osiągnięcia dydaktyczno-organizacyjne dr n. farm Aleksandry Sałagackiej-Kubiak.

Członkowie Komisji jednomyślnie stwierdzili, że w świetle obowiązujących kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego (Rozporządzenie MNiSW z dnia 1 września 2011 r., Dz. U. 2011 Nr 195 poz.1165) dorobek naukowy – cykl monotematycznych prac stanowiących osiągnięcie naukowe oraz działalność dydaktyczno-organizacyjna, w pełni upoważniają dr n. farm. Aleksandrę Sałagackiej-Kubiak do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego.

Rozwój naukowy i zawodowy

Recenzenci charakteryzując poszczególne etapy kariery naukowej dr n. farm Aleksandry Sałagackiej-Kubiak zwrócili uwagę, że bezpośrednio po ukończeniu studiów na kierunku Analityka Medyczna, Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w 2005 roku, podjęła studia doktoranckie w Katedrze Chemii Farmaceutycznej i Biochemii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, pod kierunkiem Prof. dr hab. Marka Mirowskiego. Pracę doktorską pt. *"Ekspresja genu ABCG2 i białka oporności raka piersi (BCRP) jako potencjalnych czynników prognostycznych w raku jelita grubego"*, Habilitantka obroniła we wrześniu 2009. W październiku 2008 roku podjęła pracę naukową na etacie asystenta w Pracowni Biologii Molekularnej i Farmakogenomiki, w Zakładzie Biochemii

Farmaceutycznej, Katedry Chemii Farmaceutycznej i Biochemii UM w Łodzi pracując na etacie asystenta (do października 2011 roku), a następnie adiunkta (do chwili obecnej). W listopadzie 2005 roku uzyskała prawo wykonywania zawodu diagnosty, nadane przez Krajową Radę Diagnostów Laboratoryjnych. W latach 2006-2014 odbyła kilkanaście staży zawodowych w ramach specjalizacji w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej. W grudniu 2014 roku dr n. farm Aleksandra Sałagacka-Kubiak uzyskała tytuł specjalisty w tej dziedzinie; kierownikiem specjalizacji był dr hab. n. med. prof. nadzw. Lucjusz Jakubowski.

Prof. dr hab. Urszula Mazurek w swojej Ocenie tak podsumowała poszczególne etapy kariery naukowej: (...) *działalność i rozwój naukowy Habilitantki cechuje konsekwentnie wytyczona linia rozwoju merytorycznego związana z analizą molekularną na poziomie genomu, wynikająca z profilu badawczego Pracowni Diagnostyki Molekularnej i Farmakogenomiki, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.*

Z kolei **Dr hab. Błażej Rubiś** w ocenie rozwoju naukowego i zawodowego, zauważył, że *zainteresowania habilitantki skupiają się wokół nowoczesnej diagnostyki molekularnej mającej na celu ocenę znaczenia transporterów przezłonowych z rodziny ABC w patogenezie chorób człowieka ale i poszukiwanie potencjalnych celów terapii spersonalizowanej.*

Ocena dorobku naukowego

Zgodnie z analizą bibliometryczną dokonaną przez Bibliotekę UM w Łodzi, całkowity dorobek naukowy obejmuje 29 opublikowanych prac pełnotekstowych oraz jedną przyjętą do druku. 18 prac opublikowano w czasopismach z bazy JCR. 22 publikacje są pracami oryginalnymi, natomiast 7 przeglądowymi. Przed uzyskaniem stopnia doktora nauk farmaceutycznych Habilitantka opublikowała jedną pracę oryginalną oraz 2 przeglądowe, zaś po uzyskaniu stopnia doktora – 21 prac oryginalnych i 5 przeglądowych. Sumaryczny współczynnik oddziaływania (impact factor) wszystkich publikacji wynosi 26,141 (391 punktów MNiSW); liczba cytowań wg bazy Web of Science Core Collection: 73; zaś Indeks Hircha - 3. Dodatkowo, w swoim dorobku naukowym Habilitantka ma 28 doniesień naukowych, prezentowanych na konferencjach międzynarodowych i krajowych. Oceniając dorobek naukowy Recenzenci wymieniają także jeden rozdział w podręczniku oraz zgłoszenie patentowe (2014 rok).

Oceniając dorobek naukowy Habilitantki **Prof. Jerzy Pałka** podkreślił spójność tematyczną działalności naukowo-badawczej. Jak napisał (...) *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, uznając za jej główny nurt (...) ocenę polimorfizmu genów oporności wielolekowej, ich znaczenia w patogenezie różnych chorób oraz biologii molekularnej i diagnostyki genetycznej nowotworów.* Z kolei **Prof. dr hab. Urszula Mazurek** w swojej Ocenie zdefiniowała cztery główne kierunki badawcze obejmujące: (1) Poszukiwania nowych molekularnych czynników ryzyka rozwoju chorób nowotworowych i związanych z ich przebiegiem czynników prognostycznych i predykcyjnych; (2) Poszukiwania nowych molekularnych czynników ryzyka rozwoju chorób nienowotworowych i związanych z ich przebiegiem czynników prognostycznych i predykcyjnych; (3) Badania nad znaczeniem genu

FJ194940.1 i kodowanego przez nie białka ACJ04040.1 w nowotworach złośliwych; oraz (4) Badania nad wpływem rodzaju leczenia przewlekłej białaczki limfatycznej na ekspresję genów związanych z apoptozą.

Podsumowując dorobek naukowy przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora **Dr hab. Błażej Rubiś** ocenił działalność Habilitantki na satysfakcjonująco wskazując, że Jej zainteresowania naukowe koncentrowały się wokół zjawiska oporności wielolekowej komórek raka jelita grubego warunkowanej genami z rodziny ABC oraz prób oceny wartości prognostycznej białka BCRP. Kontynuując swoją ocenę w odniesieniu do działalności naukowej po uzyskaniu stopnia doktora **Dr hab. Rubiś** zauważył ukierunkowanie pozostałych zainteresowań Habilitantki zarówno na czynniki ryzyka chorób nowotworowych jak i nienowotworowych w tym raka jelita grubego, raka żołądka, szpiczaka mnogiego oraz depresji.

Na potwierdzenie tych wszechstronnych zainteresowań badawczych Habilitantki wskazał na 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.* Dalej napisał: *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.*

Także **Prof. dr hab. Jerzy Pałka** podkreślił znaczenie praktyczne osiągnięć naukowych Habilitantki: (...) *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.* Osiągnięciem naukowym Pani dr Sałagackiej-Kubiak w ocenie **Prof. dr hab. Jerzego Pałki** 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.* Jak dalej napisał: *Podobne badania nad polimorfizmem genu ABCB1 w raku żołądka wykazały prawdopodobne ich znaczenie w progresji tej choroby.* **Prof. dr hab. Jerzy Pałka** zwrócił ponadto uwagę na znaczące miejsce w dorobku Habilitantki badań nad polimorfizmem genu ABCB1/MDR1 w różnych nowotworach hematologicznych. Jak napisał: *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 sprawdzila 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.

W dalszej ocenie działalności naukowo-badawczej **Prof. dr hab. Jerzy Pałka** zwrócił uwagę na badania nad genem kodującym białko P65 i jego ekspresją w różnych nowotworach złośliwych, umieszczając je w wiodącym nurcie zainteresowań Habilitantki, oraz podkreślił zastosowanie kliniczne tych badań: *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.*

Powyższy aspekt pracy badawczej obejmujący poszukiwania nowych molekularnych czynników ryzyka rozwoju chorób nowotworowych i związanych z ich przebiegiem czynników prognostycznych i predykcyjnych został również szeroko omówiony w Ocenie **Prof. dr hab. Urszuli Mazurek**. Jak napisała: *W grupie chorych na szpiczaka mnogiego Habilitantka badała polimorfizmy N363S i Bcll genu NR3C1 kodującego receptor glukokortykoidowy - który jest komórkowym celem dla deksametazonu, jednego z komponentów schematu terapeutycznego VAD, stosowanego w leczeniu szpiczaka mnogiego. Pomimo braku potwierdzenia wpływu badanego polimorfizmu na wynik terapii takim schematem, Prof. dr hab. Urszuli Mazurek zwróciła uwagę na wykazanie przez Habilitantkę istotnego powiązania allelu BcllG oraz allelu N363SA z ryzykiem rozwoju szpiczaka mnogiego oraz korelacji między wysokim lub pośrednim poziomem tych białek z obecnością czynników prognostycznych uznanych jako niekorzystne. Za inny znaczący efekt tych poszukiwań Prof. Mazurek uznała wykazanie, że (...) średnia lub wysoka ekspresja genu maspiny jest niezależnym czynnikiem prognostycznym związanym z krótszym czasem przeżycia chorych.*

Na kolejny nurt pracy badawczej Habilitantki, Pani Profesor wskazała Poszukiwania nowych molekularnych czynników ryzyka rozwoju chorób nienowotworowych i związanych z ich przebiegiem czynników prognostycznych i predykcyjnych. Poszukiwania te podsumowała w sposób następujący: *Otrzymane wyniki były podstawą do stwierdzenia, że zakażenie H. pylori oraz płeć nie wpływają na aktywność transkrypcyjną ABCB1, natomiast istnieje zależność od wieku chorego. Im chory jest starszy, tym ekspresja genu ABCB1 jest większa. Badając chorych z depresją dr n. farm Aleksandra Sałagacka-Kubiak wykazała, że genotyp 3435 TT związany jest ze zwiększonym ryzykiem rozwoju depresji. Natomiast u chorych o genotypie CC Habilitantka obserwowała istotnie większe nasilenie objawów choroby.*

Jak podkreślił **Prof. dr hab. Jerzy Pałka**: *wyniki badań nad genem kodującym białko P65 (...) stały się inspiracją do badań nad rolą tego genu w diagnostyce raka żołądka i jelita grubego. Przyczyniły się one 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 eksornowo-intronowej oraz pozwoliły zdeponować tą sekwencję w banku genowym pod numerem FJ194940.1. Dalej napisał: *Pomimo braku specyficzności genu FJ194940 jako markera nowotworowego, przedstawiono dowody homologii tego genu do transkryptu jednego z ludzkich renowirusów (HERV166), co może tłumaczyć brak specyficzności tego markera.*

Powyższy nurt pracy badawczej opisała również **Prof. dr hab. Urszula Mazurek** wskazując na udział Habilitantki w badaniach nad przydatnością genu FJ194940.1 jako markera molekularnego w monitorowaniu chorób nowotworowych, a w szczególności w raku jelita grubego. Jak podkreśliła: *Wyniki tych badań były podstawą do stwierdzenia, że aktywność transkrypcyjna genu FJ194940.1 związana jest z progresją nowotworu, niezależnie od innych uznanych czynników prognostycznych.* Zwróciła także uwagę na wykazanie przez Habilitantkę, że produkt transkrypcji tego genu podlega alternatywnemu składaniu egzonów w modyfikacji potranskrypcyjnej mRNA. Jak dalej napisała: *W konsekwencji niższy poziom mRNA z egzonem V stanowił wskaźnik ryzyka zgonu chorego (...), natomiast obecność egzonu II i III korelowała z naciekiem limfocytarnym i krótszym czasem przeżycia chorych (...).*

Dalej **Prof. dr hab. Urszula Mazurek** wskazała na udział dr Aleksandry Sałagackiej-Kubiak w badaniach nad określeniem wpływu rodzaju leczenia przewlekłej białaczki limfatycznej na ekspresję genów związanych z apoptozą: *Wyniki badań 93 genów uczestniczących w regulacji apoptozy (...) przyczyniły się do pogłębienia wiedzy na temat mechanizmów działania leków stosowanych w terapii przewlekłej białaczki limfatycznej. Wyniki badań opublikowane w dwóch pracach, wykazały, że fludarabina i kladrybina mogą zwiększać aktywność apoptotyczną komórek poprzez alternatywne ścieżki sygnałowe (...).* Zauważyła, że (...) w farmakogenetycznych badaniach profilu ekspresji genów uwzględniono status mutacji IGHV, wykazując, że w podgrupie chorych z CLL ze zmutowanym genem IGHV, pod wpływem zastosowanego leczenia wzrasta ekspresja wielu genów proapoptotycznych. Zwróciła uwagę, na znaczenie tych badań jako potwierdzających, że (...) zastosowany schemat leczenia raka nerkowokomórkowego (RCC) nerki może wywierać swoje działanie przez modyfikacje ekspresji genów związanych z apoptozą w zależności od statusu mutacji IGHV (...).

Wśród innych zagadnień składających się na ocenę dorobku naukowego, **Prof. dr hab. Urszula Mazurek** wymieniła badania nad oceną wpływu terapii chelatowej na wybrane parametry laboratoryjne, u osób z umiarkowaną hipercholesterolemią i hiperglikemią. Efekty tych poszukiwań podsumowała w sposób następujący: *Uzyskane wyniki wskazują, że terapia chelatowa może wspomagać leczenie statynami. Do tej grupy prac Habilitantka zaliczyła również badania chorych po zabiegu implantacji balonu żółdkowego typu BIB (ORBERA), wykazując korzystny wpływ zabiegu na wybrane parametry laboratoryjne i antropometryczne.* Jednocześnie, zwróciła uwagę: *Szkoda, że publikacja dokumentująca te wyniki nie zastała ujęta w analizie bibliometrycznej.*

Odnosząc się do warsztatu badawczego **Prof. dr hab. Jerzy Pałka** napisał: *Na podstawie dokumentacji publikacyjnej można stwierdzić, że Habilitantka opanowała metodologię nowoczesnych technik biologii molekularnej (RT-PCR, qRT-PCR, PCR-RFLP), hybrydyzację*

Nothern blot, mikromacierze, Western blot, ELISA i wiele innych doskonaląc nowoczesny i wielodyscyplinarny warsztat badawczy poszukiwania nowych markerów chorób.

Natomiast **Dr hab. Błażej Rubiś** zwrócił uwagę, że Habilitantka sprawnie porusza się w tematyce nowoczesnej diagnostyki molekularnej i medycyny spersonalizowanej oraz biegłe posługuje się językiem naukowym.

Podsumowując ocenę dorobku naukowego, **Prof. dr hab. Jerzy Pałka** wskazał, że wyniki przeprowadzonych badań *przyczyniły się do postępu wiedzy w zakresie diagnostyki i prognostyki chorób nowotworowych i przysporzyły Autorowi tych osiągnięć wartościowego dorobku naukowego.*

Ocena dorobku naukowego stanowiącego szczególne osiągnięcia naukowe

Stanowiący podstawę habilitacji monotematyczny cykl publikacji pt. *"Wpływ polimorfizmów pojedynczych nukleotydów i ekspresji wybranych genów na ryzyko rozwoju choroby wrzodowej"* to cykl 6 oryginalnych prac współautorskich, w których Habilitantka opisuje wyniki badań nad poszukiwaniem związku przyczynowo skutkowego pomiędzy zakażeniem *H. pylori*, polimorfizmem SNP genu ABCB1, ABCG2 i TNF α , a ryzykiem rozwoju choroby wrzodowej. Powyższe prace doświadczalne opublikowano w czasopismach o łącznym współczynniku oddziaływania IF =7,362 (105 punktów MNiSW). Jak podkreślił **Prof. dr hab. Jerzy Pałka**: *we wszystkich 6 pracach opublikowanych w latach 2011-2016 dominująca rola dr Aleksandry Sałagackiej-Kubiak w koncepcji, organizacji pracy i przeprowadzeniu doświadczeń została potwierdzona stosownymi oświadczeniami współautorów. We wszystkich pracach Habilitantka jest pierwszym autorem, a w zgłoszeniach patentowych współtwórcą jako drugi autor.*

Z kolei **Dr hab. Błażej Rubiś** wskazał, że (...) *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. Jak dalej napisał: Prostym zabiegiem określającym jasno udział Habilitantki w poszczególnych pracach byłby na pewno, oprócz podziału funkcyjnego, również zdefiniowany szacunkowy udział procentowy. Jednocześnie w ocenie Dr hab. Błażeja Rubisia* liczba cytowań prac wg Web of Science 73 (na dzień dzisiejszy 79) oraz indeks $h = 3$ (na dzień dzisiejszy 4) świadczą o (...) *istotności i znaczeniu uzyskanych przez Nią wyników dla stanu wiedzy z zakresu przedmiotu badań.*

Rozprawa habilitacyjna dr Sałagackiej-Kubiak została skrupulatnie i wielopłaszczyznowo oraz wysoko oceniona przez recenzentów.

Prof. dr hab. Jerzy Pałka podkreślił, że tematyka badawcza osiągnięcia naukowego Habilitantki jest konsekwencją zainteresowań nowymi rozwiązaniami diagnostycznymi w ocenie 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.*

Podobnie **Dr hab. Błażej Rubiś** zauważył, że (...) *spójność tematyczna osiągnięcia nie budzi zastrzeżeń i świadczy o perspektywicznym spojrzeniu autorki prac na zasady integracji metabolizmu na poziomie genomu, proteomu i metabolomu człowieka...a zasadniczy problem podjęty przez habilitantkę dotyczy istotnego zagadnienia w kontekście jakości zdrowia i życia człowieka jakim jest choroba wrzodowa przewodu pokarmowego.*

W Jego ocenie postawiony problem badawczy dotyczył identyfikacji potencjalnych korelacji pomiędzy czynnikami genetycznymi warunkującymi status genów oporności wielolekowej, a ryzykiem zachorowania na chorobę wrzodową.

Odnosząc się treści Autoreferatu **Dr hab. Błażej Rubiś** wskazał na wyczerpujące i zgodne z aktualnym stanem wiedzy przedstawienie patomechanizmów choroby wrzodowej z podkreśleniem jej istotnej korelacji ze statusem aktywności transporterów przezbłonowych. Jak napisał: *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. Dr hab. Błażej Rubiś podkreślił godne uznania analityczne podejście dr Sałagackiej-Kubiak do zagadnień regulacji ekspresji. Jak zaznaczył: 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) prognostycznej haplotypów genów ABCB1 oraz TNFA, a także (iii) próby oceny wartości diagnostycznej ekspresji genu ABCG2 u pacjentów z chorobą wrzodową. próby oceny wartości. Dodał, że (...) postawione hipotezy i cele o znaczeniu badanych genów dla patogenezy badanej choroby znajdują poparcie w przesłankach literaturowych, spełniając przy tym warunek nowości.*

W ocenie **Prof. dr hab. Urszuli Mazurek** celem osiągnięcia było (...) *poszukiwanie potencjalnych czynników genetycznych wpływających na osobniczą predyspozycję wystąpienia choroby wrzodowej, ze szczególnym zwróceniem uwagi na zmiany w strukturze oraz ekspresji genów ABCB1 i ABCG2 - odpowiedzialnych za ograniczenie przedostawania się do komórek nabłonka substancji toksycznych, znajdujących się w treści pokarmowej a także za usuwanie z komórek endotoksyn powstających w trakcie procesów metabolicznych oraz genu TNFA kodującego cytokinę, zaangażowaną w procesy zapalne i odpowiedź immunologiczną, mającą znaczący udział w patomechanizmie choroby wrzodowej.*

We wnikliwym omówieniu poszczególnych prac składających się na osiągnięcie naukowe Habilitantki wskazała między innymi, że odnotowany zwiększony odsetek osób z genotypem TT z chorobą wrzodową może zostać potencjalnie wykorzystany do przewidywania podatności na rozwój choroby wrzodowej i rozwój zakażenia *H. pylori* oraz do prognozowania skuteczności terapii, z uwagi na fakt wykazania istotnej zależności między statusem zakażenia a częstością haplotypów ABCB1 w grupie mężczyzn oraz brak tej zależności wśród chorych kobiet. Innym osiągnięciem badawczym w ocenie **Prof. dr hab. Urszuli Mazurek** było wykazanie przez dr Sałagacką-Kubiak, że częstości występowania badanych polimorfizmów nie potwierdzają ich związku z ryzykiem rozwoju choroby wrzodowej w badanej populacji oraz że wszystkie cztery badane *loci* TNFA oraz *loci* 1236 i 2677 genu ABCB1 podlegają zjawisku sprzężenia genetycznego. Dodatkowo, zwróciła uwagę na fakt, że wykazany związek pomiędzy polimorfizmem *loci* 3435 genu ABCB1 a ryzykiem rozwoju choroby wrzodowej oraz rozwojem zakażenia *H. pylori* w przebiegu

choroby wrzodowej, nie jest jedynie wynikiem sprzężenia "niemego" polimorfizmu 3435C>T z innymi funkcjonalnymi *loci* ABCB1, lecz jest efektem niezależnego wpływu *loci* 3435 na ryzyko rozwoju choroby wrzodowej. **Prof. dr hab. Urszula Mazurek** zwróciła także uwagę na zaobserwowanie zależności między intensywnością tego zakażenia a intensywnością ekspresji genu ABCG2. Jak dodała: *Sugeruje to, możliwość stymulacji ekspresji genu ABCG2 w błonie śluzowej żołądka pod wpływem zakażenia H. pylori. W przypadku potwierdzenia tej zależności, mogłoby to mieć znaczące implikacje praktyczne.*

Natomiast w podsumowaniu osiągnięcia naukowego, **Prof. dr hab. Urszula Mazurek** napisała: (...) *można stwierdzić, że dobrze uzasadniony wybór badanych genów, które mogłyby mieć istotny wpływ na kształtowanie ryzyka rozwoju choroby wrzodowej oraz sposób interpretacji otrzymanych wyników, wskazuje że każdy etap przeprowadzonych badań jest dobrze przemyślany, a kolejne etapy badań przedstawione w sześciu publikacjach stanowią logiczną całość.* Jak dalej stwierdziła: *Chociaż nie zawsze otrzymywane wyniki były zgodne z oczekiwaniem, to mają one wartość w przybliżeniu nas do poznania molekularnych mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój choroby wrzodowej oraz rozwój zakażenia H. pylori u osób z chorobą wrzodową, co w konsekwencji może prowadzić do zwiększenia precyzji terapii choroby wrzodowej.* **Prof. dr hab. Urszula Mazurek** podkreśliła także nowatorski aspekt badań, które Habilitantka przedstawiła jako swoje osiągnięcie naukowe w aspekcie wysokiej polimorficzności genów ABCG2 i TNF α . Zwróciła uwagę na brak wcześniejszych doniesień o roli ww. genów w rozwoju choroby wrzodowej.

Z kolei **Dr hab. Błażej Rubiś** tak podsumował swoją ocenę osiągnięcia naukowego: *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 patogenezy choroby wrzodowej Pani dr Sałagacka-Kubiak wykazała dominującą rolę locus 3435 w ryzyku zarówno choroby wrzodowej jak i zakażenia omawianym patogenem. Obserwację tę określił jako bardzo istotną i nowatorską. Jak napisał: doprowadziła (ona) 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. Zwrócił uwagę, że (...) zasadność prowadzenia badań w kierunku analizy zjawiska transportu ksenobiotyków, leków ale i w kontekście zakażeń nie ulega wątpliwości zwłaszcza w erze załamania antybiotykoterapii.*

Także **Prof. dr hab. Jerzy Pałka** w swojej ocenie odniósł się do wyników badań nad mutacjami pojedynczych nukleotydów (SNP) transporterów z rodziny ABC oraz znaczeniem tych mutacji w chorobie wrzodowej żołądka i rozwoju raka żołądka. Jak napisał: *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.* Dalej podkreślił znaczącą wagę obserwacji wskazujących na udział niektórych mutacji genu ABCB1 (genotypu 3435 TT) w hamowaniu ekspresji pompy P-gp i upośledzeniu jej funkcji sprzyjającej zakażeniu *H. pylori* oraz postępowi choroby wrzodowej żołądka. Jak podsumował: *Obserwacja ta może zostać wykorzystana w prognostyce podatności na chorobę wrzodową żołądka.* Dalej wskazał na znaczenie badań Habilitantki w aspekcie określenia roli

P-gp w transporcie cytokin w komórkach układu immunologicznego i prawdopodobnego wpływu genotypów transporterów ABC na odpowiedź immunologiczną organizmu, podatność na zakażenie i rozwój choroby wrzodowej. Jak napisał: *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.*

Prof. dr hab. Jerzy Pałka zwrócił także uwagę na użycie nowoczesnych technik biologii molekularnej i genetyki, oraz specjalistycznej analizy statystycznej w badaniach objętych publikacjami stanowiącymi osiągnięcie naukowe. Podobnie, w ocenie **Dr hab. Błażeja Rubisia** cenną zdolnością Habilitantki jest zdolność posługiwania się złożonymi analizami statystycznymi, które (...) *prezentuje z dużą swobodą i biegłością.* Również **Prof. dr hab. Urszula Mazurek** zauważyła, że właściwy dobór testów statystycznych do opracowania otrzymanych wyników, (...) *znacząco podnosi wartość merytoryczną przedstawionego osiągnięcia naukowego.*

Ocena działalności dydaktyczno-organizacyjnej

Recenzenci zgodnie wysoko ocenili wielokierunkową aktywność dydaktyczną i organizacyjną dr Aleksandry Sałagackiej-Kubiak.

Prof. dr hab. Jerzy Pałka stwierdził, że Habilitantka *jest doświadczonym dydaktykiem i sprawnym organizatorem, pełniącym wiele ważnych funkcji w życiu Uczelni i Wydziału.* Oceniając działalność dydaktyczną, wskazał na Jej bogate doświadczenie dydaktyczne z zakresu biochemii i biologii molekularnej.

Pani dr Sałagacka-Kubiak 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 seminaria magisterskie dla studentów kierunku farmacja, seminaria dla słuchaczy Studiów Podyplomowych z analityki medycznej oraz kursy dla studentów biotechnologii Uniwersytetu J. Kochanowskiego w Kielcach.

Recenzenci podkreślali intensywne uczestnictwo Habilitantki 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 ona opiekunem naukowym 21 prac magisterskich oraz opiekunem Studenckiego Koła Naukowego w Pracowni Diagnostyki Molekularnej i Farmakogenomiki.

Dr hab. Błażej Rubiś w podsumowaniu działalności dydaktycznej wskazał na wszechstronność Habilitantki oraz dobre przygotowanie organizacyjne do prowadzenia procesu dydaktycznego.

Także **Prof. dr hab. Urszula Mazurek** wskazała na znaczący dorobek dydaktyczny dr n. farm. Aleksandry Sałagackiej-Kubiak podkreślając fakt prowadzenia seminariów z biochemii i biologii molekularnej dla słuchaczy Zawodowych Studiów Podyplomowych w zakresie Analityki Medycznej, w ramach projektu unijnego: *II Rozwój Zasobów Ludzkich i Potencjału*

Adaptacyjnego Przedsiębiorstw 2.1, Rozwój Kadr Nowoczesnej Gospodarki, Rozwój Kapitału Ludzkiego w Przedsiębiorstwach.

W ocenie dorobku organizacyjnego, Recenzenci wskazali na aktywny udział w działalności organizacyjnej na Uczelni i Wydziale 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.

Prof. dr hab. Urszula Mazurek stwierdziła ponadto: *Na podkreślenie zasługuje fakt, że Habilitantka przygotowała autorskie wykłady metodą e-learning, w ramach Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki, Działanie 4.1 "Wzmocnienie i rozwój potencjału dydaktycznego uczelni oraz zwiększenie liczby absolwentów kierunków o kluczowym znaczeniu dla gospodarki opartej na wiedzy".*

Podsumowując działalność dydaktyczną **dr hab. Błażej Rubiś** ocenił ją jako satysfakcjonującą. Zaznaczył jednak (...) *brak informacji o pełnieniu funkcji promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim oraz brak informacji o udziale w organizacji konferencji na dowolnym szczeblu.* Dalej napisał: *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.*

Prof. dr hab. Urszula Mazurek i **Prof. dr hab. Jerzy Palka** podkreślili intensywną współpracę naukową z wieloma krajowymi i zagranicznymi ośrodkami naukowymi. **Prof. dr hab. Jerzy Palka:** (...) *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.*

W swojej Ocenie **Dr hab. Błażej Rubiś** wskazał: *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 podkreślił (...) *umiejętność nawiązywania przez habilitantkę kontaktów zawodowych i fakt, że współpraca z ośrodkami Uniwersyteckimi zaowocowała między innymi udziałem w konsorcjum z Politechniką Wrocławską.*

Odnosząc się do oceny aktywności Habilitantki w zakresie propagującym naukę w ramach udziału w konferencjach **Dr hab. Błażej Rubiś** napisał, że działalność ta (...) *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.* Wskazał na pewne ograniczenie związane z faktem odbycia przez Habilitantkę staży związanych głównie ze specjalizacją, co może (...) *utrudniać wnioskowanie o ich istotności w kontekście rozwoju naukowego czy zawodowego.*

Jednocześnie jednak wskazał: *granica między tymi pojęciami jest trudna do wyszczególnienia, a pojęcie analityki medycznej tych granic prawie nie posiada.*

W odniesieniu do oceny aktywności Habilitantki w zakresie wnioskowania i uczestniczenia w krajowych i międzynarodowych projektach badawczych **Dr hab. Błażej Rubiś** stwierdził, że *Habilitantka była wykonawcą 3 grantów subsydiowanych przez ośrodki zewnętrzne (raz przez KBN oraz dwukrotnie przez MNiSW) oraz kierownikiem jednego, finansowanego przez jednostkę macierzystą. Jednocześnie wskazał na (...) brak informacji o kierowaniu projektami badawczymi finansowanymi ze źródeł innych niż macierzysta jednostka.*

Prof. dr hab. Jerzy Pałka w swojej Ocenie także odniósł się do realizacji zadań badawczych w ramach 3 projektów badawczych finansowanych przez MNiSW (2007-2013) jako wykonawca oraz projektu w ramach działalności statutowej Uczelni (2014-2016), którym Habilitantka kierowała.

Z kolei **Dr hab. Błażej Rubiś** wskazał na brak informacji dotyczących aktywnego udziału w przygotowywaniu recenzji publikacji w czasopismach oraz zwrócił uwagę na fakt nie wykazania aktywności w postaci recenzji projektów naukowych, co (...) *sugeruje duży zakres obszarów, które mogą i powinny być udoskonalane.*

Recenzenci zwrócili uwagę, że 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).

W podsumowaniach swoich ocen Recenzenci sformułowali następujące opinie:

Prof. dr hab. Urszula Mazurek: *W oryginalnym dorobku naukowym dr n. farm. Aleksandry Sałagackiej-Kubiak, wiodąca linia tematyczna badań, dotyczy poszukiwania markerów molekularnych diagnostycznych prognostycznych i predykcyjnych, które mogłyby zwiększyć precyzję zarówno diagnostyki klinicznej jak terapii. Lista sześciu publikacji wskazanych jako osiągnięcia habilitacyjne ma spójną tematykę, we wszystkich pracach Habilitantka jest pierwszym autorem. Dorobek Habilitantki obejmuje 29 opublikowanych prac pełnotekstowych. Sumaryczny impact factor wszystkich publikacji wynosi 26,141 (391 punktów MNiSW a liczba cytowań wg bazy Web of Science Core Collection: 73; Indeks Hircha = 3). Pani dr n. farm. Aleksandra Sałagacka-Kubiak prowadziła badania na poziomie kwasów nukleinowych: DNA (deteckcja polimorfizmów i ich związku z wybranymi zmianami chorobowymi), RNA (analiza aktywności transkrypcyjnej genów, profilu alternatywnego składania egzonów i powiązania ścieżek sygnałowych z procesami biologicznymi - apoptozą) oraz na poziomie białek. Wskazuje to na bogaty warsztat metodyczny Habilitantki. Badania na poziomie farmakogenetyki, w których uczestniczyła Habilitantka, w pełni uzasadniają Jej starania o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk farmaceutycznych. Przedstawiony dorobek naukowy i dydaktyczny świadczy o wysokim zaangażowaniu w działalność naukową i dydaktyczną oraz o konsekwencji działania Habilitantki. W oparciu o całość dorobku naukowego, osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytułach naukowych oraz o stopniach i tytułach w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.) a także osiągnięcia*

dydaktyczne, mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Farmaceutycznego, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, wniosek o dopuszczenie pani dr n. farm. Aleksandry Sałagackiej-Kubiak do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Prof. dr hab. Jerzy Pałka: *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.*

Dr hab. Błażej Rubiś: *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.

Na podstawie przedstawionych opinii Recenzentów oraz autoreferatu Kandydatki Komisja habilitacyjna podjęła Uchwałę, w której jednogłośnie wnioskuje o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych dr n. farm. Aleksandrze Sałagackiej-Kubiak.

Przewodniczący: prof. dr hab. Jan Pachecka

J. Pachecka

Członkowie: dr hab. Magdalena Jasińska-Stroschein – sekretarz Komisji

Magdalena Jasińska-Stroschein

prof. dr hab. Urszula Mazurek – recenzent

U. Mazurek

prof. dr hab. Jerzy Pałka – recenzent

J. Pałka

dr hab. Błażej Rubiś – recenzent

B. Rubiś

dr hab. Tomasz Śledziński – członek Komisji

T. Śledziński

dr hab. Dorota Piotrowska – członek Komisji

D. Piotrowska