



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji

ul. Św. Marii Magdaleny 14
61-861 Poznań

Kierownik: prof. dr hab. Edmund Grześkowiak

tel. 061 852 90 57

fax 061 852 26 28 wew. 55

e-mail: grzesko@ump.edu.pl

Poznań, 28.07.2015 r.

**Ocena dorobku naukowego dr farm. Magdaleny Jasińskiej – Stroschein i
rozprawy habilitacyjnej
pt. „Ocena wybranych interakcji lekowych związanych ze szlakami
sygnałowymi PDGF i ROCK w badaniach hemodynamicznych na zwierzęcym
modelu nadciśnienia płucnego”**

I. Przebieg pracy zawodowej

Pani dr farm. Magdalena Jasińska – Stroschein ukończyła studia na kierunku farmacja w roku 2001 na Wydziale Farmaceutycznym Akademii Medycznej w Łodzi. Bezpośrednio po ukończeniu studiów rozpoczęła studia doktoranckie w Zakładzie Biofarmacji AM w Łodzi. W roku 2002 uzyskała prawo wykonywania zawodu aptekarza wydane przez Okręgową Izbę Aptekarską w Łodzi. W marcu 2003 r. Pani dr Magdalena Jasińska – Stroschein rozpoczęła pracę w Zakładzie Biofarmacji Katedry Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego w Łodzi pracując do czerwca 2008 r. na etacie asystenta, a następnie adiunkta (do chwili obecnej).

Stopień doktora nauk farmaceutycznych Habilitantka uzyskała w roku 2006 r. na podstawie pracy doktorskiej pt.: „Wpływ simwastytyny i wybranych antagonistów kanałów wapniowych na mięsień sercowy królików”, wykonanej pod kierunkiem Pani prof. dr hab. Darii Orszulak – Michalak.

Przebieg pracy zawodowej Habilitantki wskazuje, iż mamy do czynienia z osobą o bardzo sprecyzowanych zainteresowaniach naukowych, co dla kandydata do samodzielnej pracy naukowej w dziedzinie nauk farmaceutycznych stanowi dobrą rekomendację.

II. Ocena dorobku naukowego

Zgodnie z analizą bibliometryczną dokonaną przez Bibliotekę Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, całkowity dorobek naukowy Pani dr farm. Magdaleny Jasińskiej – Stroschein obejmuje 47 publikacji w tym 24 prace oryginalne, 21 prac poglądowych i 2 prace kazuistyczne oraz 19 streszczeń komunikatów ustnych lub plakatowych, przedstawionych w trakcie krajowych (15) i międzynarodowych (4) konferencji i zjazdów naukowych.

Skumulowany *Impact Factor* czasopism, w których Habilitantka opublikowała wyniki swoich badań wynosi 24,47, co przekłada się na liczbę 473 pkt. KBN/MNiSW. Według bazy WoS, liczba cytowań publikacji Habilitantki wynosi 233, a Indeks Hirsha $h = 5$.

Badania wchodzące w zakres przedstawionego do oceny osiągnięcia naukowego stanowią cykl 6 prac oryginalnych oraz 2 poglądowych o sumarycznym IF = 13,7 i KBN/MNiSW = 160.

Oznacza to, iż pod względem formalnym Pani dr farm. Magdalena Jasińska - Stroschein spełnia wymagania obowiązującej w tym względzie ustawy o tytułach i stopniach naukowych.

Ila. Ocena dorobku naukowego uzyskanego przed habilitacją

Główny kierunek badań Pani dr farm. Magdaleny Jasińskiej – Stroschein przed habilitacją obejmuje przede wszystkim eksperymenty w szeroko pojętym obszarze farmakologii doświadczalnej, co jest niewątpliwie również efektem opieki naukowej Pani prof. dr hab. Darii Orszulak – Michałak, uznanego autorytetu naukowego w tej dziedzinie. Przy wykorzystaniu zwierzęcych modeli badawczych tj. np. królików z miopatią indukowaną statynami, szczurów z normo- i hipercholesterolemią czy szczurów normotensyjnych, Habilitantka weryfikowała różne aspekty stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA ze szczególnym uwzględnieniem niekorzystnego wpływu statyn na mięśnie poprzecznie prążkowane. Efektem tych badań była opublikowana w roku 2005 w *Pharmacological Reports* praca dotycząca patomechanizmów miopatii mięśni szkieletowych, ze szczególnym uwzględnieniem roli inhibitorów reduktazy HMG-CoA. W publikacji zaprezentowano hipotezy wyjaśniające podłoże molekularne udziału statyn w rozwoju miopatii, odnosząc je także do mechanizmów działania substancji z innych grup terapeutycznych co stanowiło niewątpliwie znaczące osiągnięcie interpretacyjne

Autorów. Inny kierunek badawczy realizowany w tym okresie przez Habilitantkę dotyczył roli, administrowanej z wybranymi antagonistami kanałów wapniowych, simwastatyny w patomechanizmie uszkodzeń mięśnia sercowego. Na podstawie oceny wybranych parametrów hemodynamicznych tj. wskaźnika minutowego serca, częstości akcji serca, ciśnienia tętniczego krwi, wskaźnika całkowitego obwodowego oporu naczyniowego czy biochemicznych markerów uszkodzenia mięśni poprzecznie prążkowanych (szkieletowych i sercowego) stwierdzono, iż skojarzone podawanie simwastatyny z nifedypiną, w dawkach wywołujących miopatię mięśni szkieletowych, wykazuje niekorzystny wpływ na mięsień sercowy, obrazowany zmianami histopatologicznymi w jego obrębie. W przyjętym, zwierzęcym modelu eksperymentalnym (królik z indukowaną miopatią mięśni szkieletowych, bez indukowanej hipercholesterolemii i nadciśnienia) podanie simwastatyny powodowało także obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego i nasilało aktywność hipotensyjną antagonisty kanału wapniowego.

Kierunki badawcze realizowane przez Panią dr Magdalenę Jasińską – Stroschein po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych stanowiły kontynuację badań nad interakcjami statyn z lekami działającymi na układ sercowo-naczyniowy i dotyczyły m.in. wpływu statyn na parametry hemodynamiczne w warunkach jednoczesnego stosowania wybranych leków modulujących czynność układu współczulnego (w tym: leków blokujących receptor beta-adrenergiczny i iwabradyny) lub antagonistów kanału wapniowego. Wymiernymi efektami tych badań było wykazanie znaczącego wpływu symwastatyny na chronotropowoujemne działanie iwabradyny bez względu na występowanie zaburzeń lipidowych u zwierząt doświadczalnych, a obserwowany efekt spowolnienia rytmu serca po łącznym podaniu iwabradyny z symwastatyną korelował z dawką statyny. Stwierdzono również, że łączne podanie simwastatyny w różnych dawkach z metoprololem nie przyczynia się do zwiększenia działania chronotropowoujemnego. Efektem tych badań było także wykazanie korzystnego wpływu simwastatyny na poprawę wydolności mięśnia sercowego w warunkach przewlekłego podawania diltiazemu u wykorzystywanych w eksperymentach zwierząt doświadczalnych.

Efektem nawiązanej przez Zakład Biofarmacji UM w Łodzi współpracy z Instytutem Ogrodnictwa w Skierniewicach było podjęcie przez Habilitantkę tematyki badawczej związanej z oceną potencjalnego działania uczulającego różnych odmian owoców pochodzących z upraw ekologicznych.

Trzecią, realizowaną przez Habilitantkę tematyką badawczą jest tzw. opieka farmaceutyczna, wynikająca z przeświadczenia, że aktywność ta należy do obowiązków farmaceutów, misyjnie traktujących swój zawód. We współpracy z Oddziałem Medycyny Paliatywnej Szpitala Bonifratrów w Łodzi Pani dr farm. Magdalena Jasińska - Stroschein uczestniczyła w prospektywnym badaniu obserwacyjnym jakości życia hospitalizowanych pacjentów w terminalnej fazie choroby nowotworowej, obejmującym analizę porównawczą jakości życia pacjentów chorych z niedrobnokomórkowym nowotworem płuca, sutka, gruczołu krokowego i jelita grubego oraz ocenę wpływu świadczeń zapewnionych w zakresie opieki paliatywnej na redukcję poszczególnych objawów somatycznych, sprawność fizyczną, stan emocjonalny pacjentów oraz jakość życia w ich subiektywnej ocenie. Wymiernym efektem tych zainteresowań Habilitantki są przydatne zarówno w szkoleniu przed jak i podyplomowym prace, omawiające niezwykle istotne z punktu widzenia bezpieczeństwa farmakoterapii zjawiska nieprzestrzegania zaleceń lekarskich (non-adherence), prawidłowego stosowania wybranych grup leków i wyrobów medycznych oraz innych problemów związanych z farmakoterapią takich chorób przewlekłych jak: astma, cukrzyca i nadciśnienie tętnicze.

Podsumowując należy stwierdzić, że zróżnicowany tematycznie, nie wchodzący w zakres habilitacji dorobek naukowy Pani dr farm. Magdaleny Jasińskiej – Stroschein, stanowi istotną wartość w obszarze nauk farmaceutycznych,

IIb. Ocena dorobku habilitacyjnego

Swój dorobek habilitacyjny Pani dr farm. Magdalena Jasińska - Stroschein przedstawiła w formie komentarza (w języku polskim i angielskim) do monotematycznego cyklu sześciu pełnotekstowych publikacji oryginalnych i dwóch publikacji poglądowych, opublikowanych w renomowanych czasopismach o zasięgu światowym: *Pharmacol. Rep.* (3), *Pharmacology* (2), *Acta Pharm.* (1), *Arch. Med. Sci.* (1), *Pharmazie* (1). Łączny *Impact Factor* opublikowanych prac wynosi 13,7, a liczba punktów MNiSW = 160. We wszystkich publikacjach Habilitantka jest pierwszym autorem, a oświadczenia Współautorów nie pozostawiają wątpliwości, że była Ona twórcą tematu i głównym wykonawcą części eksperymentalnej.

We wstępie Habilitantka wskazała kilka powodów, które skłoniły Ją do podjęcia badań nad oceną wybranych interakcji lekowych związanych ze szlakami

sygnałowymi PDGF i ROCK w badaniach hemodynamicznych na zwierzęcym modelu doświadczalnym.

Wiadomo, że tętnicze nadciśnienie płucne należy do rzadkich jednostek chorobowych o zróżnicowanej, wieloczynnikowej etiologii. Objawy tętniczego nadciśnienia płucnego są często korelowane z ogólnym stanem przemęczenia, anemią, astmą, stanami nerwicowymi i stresowymi, zaawansowanym wiekiem pacjentów lub wręcz z brakiem kondycji fizycznej, chorym bowiem trudniej oddycha się w trakcie nawet umiarkowanego wysiłku fizycznego, któremu towarzyszą bóle w klatce piersiowej i omdlenia.

Zainteresowanie badaczy tą jednostką chorobową skutkuje w wielu przypadkach znaczącym postępowaniem i optymalizacją jej farmakoterapii, a leki stosowane w ramach tzw. farmakoterapii celowanej, łagodzą jedynie objawy kliniczne, poprawiają jakość życia chorych oraz wydłużają czas przeżycia, nie zapewniając jednak długotrwałej normalizacji powstałych oporów płucnych nie prowadzą niestety do pełnego wyleczenia. W rozwoju PAH prawdopodobnie dochodzi do zaburzenia przekaźnictwa w obrębie szeregu szlaków sygnałowych, a stosowane leki celowane nie zapewniają pełnego odwrócenia uwarunkowanych nimi zmian. Z tych właśnie względów przyjęte strategie badawcze zmierzają do poszukiwania nowych związków działających na szlaki sygnałowe o udokumentowanej roli w patomechanizmie choroby jak i nowych punktów uchwytu oraz związanych z nimi substancji o potencjalnej efektywności terapeutycznej.

Prowadzone w wybranych ośrodkach naukowych badania nad patomechanizmem tego schorzenia dotyczą głównie szlaków płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF) oraz RhoA i jej kinaz, a ich inhibitory stały się przedmiotem badań omówionych w Autoreferacie Habilitantki. W świetle literaturowych doniesień o wzajemnym powiązaniu ww. szlaków, wykorzystując zwierzęcy model nadciśnienia płucnego, oceniono efekty łącznego stosowania związków działających na przekaźnictwo związane z PDGF oraz ROCK, tj. związki z grup inhibitorów: kinazy tyrozynowej (imatynib), kinazy ROCK (fasudil, statyny) oraz fosfodiesterazy typu 5 (syldenafil).

Główne cele badawcze, weryfikowane w czterech etapach eksperymentów, obejmowały wybór potencjalnych skojarzeń lekowych do dalszej ich oceny w oparciu o dotychczas opisane na poziomie molekularnym wzajemne oddziaływanie szlaków/przekaźników oraz substancji stosowanych dla odwrócenia patologicznych

zmian powstających w przebiegu nadciśnienia płucnego, wybór odpowiedniego modelu eksperymentalnego do weryfikacji przyjętych hipotez badawczych, w tym potwierdzenie słuszności wydłużenia czasu indukcji nadciśnienia płucnego, ocenę efektów terapii skojarzonej z udziałem leku celowanego – syldenafilu (PDE-5i) oraz inhibitorów szlaku RhoA/ROCK (fasudil, rozuwastatyna), ze szczególnym uwzględnieniem poprawy hemodynamiki i ograniczenia przerostu prawej komory mięśnia sercowego, potwierdzenie wpływu hamowania szlaku PDGF przez inhibitory ROCK na odwrócenie patologicznych zmian w rozwoju nadciśnienia płucnego, a także ocenę efektów terapii skojarzonej obejmującej inhibitory PDGF (imatynib) oraz ROCK (fasudil), ocenę efektów skojarzeń lekowych z udziałem inhibitora reduktazy HMG-CoA jako czynnika wzmacniającego efekt blokady szlaków ROCK oraz PDGF oraz odpowiedź na pytanie czy włączenie leków o potencjalnym wpływie hamującym na przekaźnictwo PDGF zapewni zachowanie korzystnych efektów imatynibu (odwrócenie patologicznych zmian w PH) po obniżeniu jego dawki, a także ocenę efektów terapii skojarzonej obejmującej inhibitory PDGF (imatynib) w niskiej dawce oraz wybrane statyny (simwastatyna, rozuwastatyna) lub inhibitory PDE-5 (syldenafil).

Na podstawie zaplanowanych i przeprowadzonych z niezwykłą rzetelnością naukową badań Habilitantka wykazała, że eksperymentalny model nadciśnienia płucnego indukowanego monokrotaliną zapewnił rozwinięcie charakterystycznych zmian patologicznych tj. wzrost ciśnienia i przerost prawej komory mięśnia sercowego bez istotnego wpływu na wartości ciśnienia układowego. Obserwowana zmiana wartości kluczowych w ocenie parametrów (tj. RVP i RVH; szczury zdrowe vs szczury z zaindukowanym PH) była porównywalna z opisywanymi wcześniej przez innych autorów, wykorzystujących analogiczny, zwierzęcy model badawczy. Potwierdzono również wpływ MCT na upośledzenie przekaźnictwa szlaków sygnałowych o czym świadczyły zmiany aktywności kinazy Rho, poziomów PDGF, NO czy BNP i VEGF oznaczanych w osoczu lub homogenatach płuc szczurów zaindukowanych monokrotaliną, co pozwoliło Habilitantce na dalszą weryfikację przyjętych hipotez o ich powiązaniu z testowanymi w pracy związkami. Na podstawie uzyskanych wyników badań stwierdzono, że wykorzystywany w początkowym etapie model eksperymentalny, opierający się na 7-dniowym okresie indukcji okazał się niewystarczający do weryfikacji efektów proponowanych skojarzeń lekowych. Brak spodziewanego efektu synergistycznego/addycyjnego testowanych związków

(syldenafil – statyna, syldenafil – fasudil) mógł wynikać z niedostatecznego efektu indukcji nadciśnienia płucnego. Dlatego też, celem weryfikacji sformułowanych hipotez dokonano modyfikacji modelu poprzez wydłużenie okresu indukcji z 7 do 14 dni, co pogłębiło destabilizację hemodynamiki prawej komory serca, bez wpływu na zwiększenie śmiertelności zwierząt, będącej efektem stosowania modeli z 21-lub 28-dniowym czasem indukcji. Model ten potwierdził również wcześniejsze wyniki otrzymane z wykorzystaniem modelu z 7-dniowym okresem indukcji, dotyczące terapii statyną lub syldenafilem.

Badania przeprowadzone z wykorzystaniem przyjętego modelu zwierzęcego pozwoliły potwierdzić hipotezę dotyczącą hamowania efektów mediowanych przez PDGF w wyniku inhibicji kinazy Rho, czego dowodem był addycyjny/synergistyczny charakter interakcji obejmującej inhibitory ROCK (fasudil lub statyny) i PDGF (imatynib). Uzyskane wyniki, wskazujące na zwiększenie efektywności imatynibu przez statynę przy umiarkowanym wpływie samej statyny na odwrócenie zmian w PH, pozwoliły na kontynuację badań nad rolą statyn w PAH. Na ich podstawie wykazano wpływ HMGR1 na zachowanie efektów związanych ze stosowaniem TKI (obniżenie RVP oraz ograniczenie przerostu prawej komory serca), także w warunkach znacznej redukcji jego dawki, co jest bardzo ciekawą konstatacją szczególnie w świetle nierozwiązanej kwestii profilu bezpieczeństwa imatynibu w terapii PAH. Habilitantka podjęła także dalsze poszukiwania korzystnych połączeń lekowych z udziałem statyn jako czynnika wzmacniającego efekt blokady szlaku ROCK, w wyniku których stwierdzono, iż przewlekłe podawanie fasudilu z rozuwastatyną skutkuje dalszym obniżeniem parametrów RVP i RVH, a mechanizm obserwowanej interakcji lekowej może być związany z wpływem statyny na wzmocnienie efektu blokady szlaku ROCK, a także przywrócenia szlaku związanego z tlenkiem azotu.

Opublikowane w renomowanych czasopismach naukowych o światowym zasięgu wyniki badań Pani dr farm. Magdaleny Jasińskiej – Stroschein pozwoliły na sformułowanie wniosków, będących zarówno efektem przeprowadzonych eksperymentów, jak również eksperckiej, multidyscyplinarnej wiedzy Habilitantki. Po zapoznaniu się z publikacjami wchodzącymi w skład ocenianego osiągnięcia naukowego oraz po przeczytaniu opracowanego przez Habilitantkę komentarza, chciałbym stwierdzić z pełną odpowiedzialnością, iż wyniki przedstawionych do oceny badań mają istotne znaczenie dla rozwoju nauk farmaceutycznych i stanowią

istotny wkład w rozwój farmakologii doświadczalnej. Na szczególne podkreślenie zasługuje również ich perspektywiczna przydatność kliniczna w aspekcie optymalizacji farmakoterapii tętniczego nadciśnienia płucnego.

III. Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Pani dr farm. Magdalena Jasińska – Stroschein posiada duże doświadczenie oraz znaczące osiągnięcia w pracy dydaktycznej i organizacyjnej.

W ramach szkoleń przeddyplomowych Habilitantka prowadzi zajęcia dla studentów kier. farmacja między innymi z przedmiotów „Opieka farmaceutyczna w wybranych jednostkach chorobowych”, „Biofarmacja” i „Ekonomika i zarządzanie”, będąc jednocześnie współautorem wybranych programów nauczania tych przedmiotów. Bierze także czynny udział w realizacji zajęć fakultatywnych nt. „Farmacja weterynaryjna”, „Biofarmaceutyczne aspekty farmakoterapii pediatrycznej i geriatrycznej”, „Farmacja kliniczna” czy „Promocja zdrowia w aptece ogólnodostępnej”.

Habilitantka prowadzi także zajęcia dydaktyczne dla studentów studiów III^o, słuchaczy studiów podyplomowych oraz w ramach szkoleń ciągłych i specjalizacyjnych dla magistrów farmacji, wykonujących specjalizację z farmacji aptecznej.

Godnym podkreślenia jest również aktywne w uczestnictwo Pani dr Magdaleny Jasińskiej – Stroschein w pionierskim w skali ogólnopolskiej projekcie, dotyczącym „Opracowania i wdrożenia programów kształcenia z zakresu medycyny i farmacji metodą *e-learning* na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi”.

W latach 2004 – 2014 była opiekunem 22 prac magisterskich wykonywanych w UM w Łodzi, a także pełni funkcję promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim Pani mgr Mileny Korczak, wykonującej pracę doktorską nt.: „Wpływ nefarmakologicznych metod terapii schorzeń układu ruchu na stosowanie leków i jakość życia u pacjentów w sanatoriach Busko - Zdrój”.

W roku 2014 Habilitantka odbyła staż naukowy w Zakładzie Farmakodynamiki oraz w Zakładzie Wstępnych Badań Farmakologicznych Katedry Farmakodynamiki WF Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego oraz sekretarzem Oddziału Łódzkiego Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego.

Reasumując, wzięwszy pod uwagę wysoka ocenę dorobku habilitacyjnego, umiejętność planowania i samodzielnego prowadzenia prac badawczych, a także osiągnięcia w pracy dydaktycznej i organizacyjnej, zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie Pani dr farm. Magdaleny Jasińskiej – Stroschein do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

prof. dr hab.
Edmund Grześkowiak

