



UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU

Zakład Histologii i Cytofizjologii

15-222 Białystok, ul. Mickiewicza 2C

Tel. (85) 748-54-58

Białystok, 2020.11.14

Prof. dr hab. n. med. Irena Kasacka

OCENA

osiągnięć naukowych, dydaktycznych i organizacyjnych dr n.med. Aleksandry Wilk w związku z postępowaniem habilitacyjnym (tytuł osiągnięcia naukowego: „**Hepato- i nefrotoksyczność leków immunosupresyjnych oraz ich wpływ na profil mikroelementów w tkankach i narządach**”)

1. CHARAKTERYSTYKA KANDYDATKI I PRZEBIEG PRACY ZAWODOWEJ

Dr n. med. Aleksandra Wilk ukończyła studia na Wydziale Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Szczecińskiego i uzyskała tytuł magistra biologii w roku 2006. W roku 2008 rozpoczęła Studia Doktoranckie przy Wydziale Lekarskim z Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Badania związane z pracą doktorską wykonywała pod kierownictwem prof. Elżbiety Kalisińskiej w Katedrze i Zakładzie Biologii i Parazytologii Medycznej, wówczas Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie (do 2011), od 2011 roku Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Na podstawie rozprawy doktorskiej pod tytułem „Kadm, ołów i rtęć w patologicznie zmienionych nerkach człowieka” otrzymała stopień doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej. Praca ta wyznaczyła kierunek dalszego rozwoju naukowego Habilitantki.

Od roku 2014 związała się początkowo jako asystent, a od 2017 roku do chwili obecnej jako adiunkt z Katedrą i Zakładem Histologii i Embriologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Uważam, że rozwój naukowy i zawodowy dr Aleksandry Wilk przebiega prawidłowo, w sposób zrównoważony między działalnością naukową i zawodową.

2. OCENA DOROBKU NAUKOWEGO DR ALEKSANDRY WILK

Według wyników analizy bibliometrycznej poświadczonej przez Bibliotekę Główną Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie dorobek naukowy dr n. med. Aleksandry Wilk obejmuje 13 prac oryginalnych, opublikowanych w czasopiśmie posiadających Impact Factor i 3 prace opublikowane w czasopiśmie bez IF. Sumaryczna wartość współczynnika oddziaływania (IF) prac oryginalnych wynosi – 27,792, zaś liczba punktów KBN/MNiSW – 734. Ponadto, dr Aleksandra Wilk jest współautorem 4 prac poglądowych i 2 rozdziałów w podręcznikach o łącznej wartości punktacji IF - 2,125 i 40 punktów KBN/MNiSW. Publikacje z dorobku habilitantki są często cytowane, na dzień 12 marca 2020 liczba cytowań (bez autocytowań) wynosiła 50, zaś indeks Hirscha = 4.

Zainteresowania naukowe Habilitantki koncentrują się na szeroko rozumianej metalomice.

3. OCENA PRZEDSTAWIONEGO OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO STANOWIĄCEGO PODSTAWĘ POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO

Zgodnie z art.16 Ustawy o stopniach i tytule naukowym i tytule w zakresie sztuki z 14 marca 2003r. (Dz.U. Nr 65 poz.595 z późniejszymi zmianami), podstawą postępowania habilitacyjnego dr Aleksandry Wilk jest osiągnięcie naukowe stanowiące jednotematyczny cykl 6 publikacji oryginalnych, pt. „**Hepato- i nefrotoksyczność leków immunosupresyjnych oraz ich wpływ na profil mikroelementów w tkankach i narządach**”.

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe Habilitantki stanowi cykl sześciu tematycznie powiązanych oryginalnych prac opublikowanych w renomowanych czasopiśmie o łącznej punktacji *Impact Factor* 13,165 i punktacji MNiSW równej 315. Wszyscy współautorzy prac podpisali solidarnie odpowiednie oświadczenia mówiące, o wiodącym udziale dr Aleksandry Wilk w powstawaniu poszczególnych prac. Udział Habilitantki w ocenianych pracach wynosi od 65 do 80%. Informacje te, w powiązaniu z faktem, że we wszystkich publikacjach wchodzących w skład recenzowanego osiągnięcia naukowego dr Aleksandra Wilk

jest pierwszym współautorem, wskazują jednoznacznie na Jej wiodącą rolę w powstawaniu tych prac.

Informacje zawarte w części Wprowadzającej i w celu naukowym recenzowanego osiągnięcia naukowego wskazują, że Habilitantka zapoznała się dokładnie z piśmiennictwem dotyczącym problematyki badawczej osiągnięcia naukowego. Pozwoliło to na wytyczenie własnych zadań badawczych obejmujących:

- badanie wpływu leków immunosupresyjnych na morfologię wątroby, apoptozę hepatocytów oraz parametry stresu oksydacyjnego w wątrobie szczurów poddawanych długotrwałej immunoterapii, co stanowiło pierwszą część osiągnięcia naukowego i obejmuje prace:

1. Aleksandra Wilk, Dagmara Szypulska-Koziarska, Karolina Kędzierska-Kapuza, Agnieszka Kolasa-Wołoszuk, Kamila Misiakiewicz-Has, Kazimierz Ciechanowski, Barbara Wiszniewska. *Effect of long-term immunosuppressive therapy on native rat liver morphology and hepatocyte - apoptosis*. *Transpl. Immunol.* 2018, vol. 50, s. 1-7.

2. Aleksandra Wilk, Dagmara Szypulska-Koziarska, Karolina Kędzierska-Kapuza, Jerzy Sieńko, Agnieszka Kolasa-Wołoszuk, Kazimierz Ciechanowski, Barbara Wiszniewska. *The comparison of parameters of oxidative stress in native rat livers between different immunosuppressive regimens*. *Med. Sci. Monit.* 2019: vol. 25, s. 8242-8247.

- analizę stężeń miedzi i wanadu w odrzuconych graftach nerkowych i nerkach zmienionych nowotworowo. Dokonano również analizy wpływu czynników biologicznych oraz środowiskowych na stężenia Cu i V, odrębnie w częściach korowych oraz rdzeniowych nerki, publikacje:

3. Aleksandra Wilk, Barbara Wiszniewska, Anna Rzuchowska, Maciej Romanowski, Jacek Różański, Marcin Słojewski, Kazimierz Ciechanowski, Elżbieta Kalisińska. *Comparison of copper concentration between rejected renal grafts and cancerous kidneys*. *Biol. Trace Elem. Res.* 2019: vol. 191, nr 2, s. 300-305.

4. Aleksandra Wilk, Barbara Wiszniewska, Dagmara Szypulska-Koziarska, Paulina Kaczmarek, Maciej Romanowski, Jacek Różański, Marcin Słojewski, Kazimierz Ciechanowski, Małgorzata Marchelek-Mysłiwiec, Elżbieta Kalisińska. *The concentration of vanadium in pathologically altered human kidneys*. *Biol. Trace Elem. Res.* 2017: vol. 180, nr 1, s. 1-5

- analizę stężeń Fe, Se, Zn i Cu w surowicy oraz stężeń As i Se w erytrocytach krwi pacjentów po przeszczepieniu nerki, przyjmujących leki immunosupresyjne, obejmuje pozycje:

5. Aleksandra Wilk, Dagmara Szypulska-Koziarska, Małgorzata Marchelek-Myśliwiec, Wojciech Głazek, Barbara Wiszniewska. *Serum selenium, iron, zinc and copper concentrations in renal transplant recipients treated with mycophenolate mofetil*. Biol. Trace Elem. Res. 2020 Feb 18. doi: 10.1007/s12011-020-02074-2: 371-379

6. Aleksandra Wilk, Barbara Wiszniewska. *Arsenic and selenium profile in erythrocytes of renal transplant recipients*. Biol. Trace Elem. Res. 2019; Dec 23: 1-7, doi: 10.1007/s12011-019-02021

Odporność organizmu zależy od szeregu różnych procesów sterowanych przez układ immunologiczny (odpornościowy), dzięki którym komórki tego układu są w stanie rozpoznać i eliminować patogeny i ciała obce. Czasami dochodzi do wrogiej reakcji naszego układu odpornościowego, gdy błędnie zostaną rozpoznane i są atakowane elementy naszego organizmu jako obce lub w przypadku reakcji na przeszczepione narządy. Niepożądaną reakcji zapobiec można osłabiając lub hamując układ odpornościowy lekami immunosupresyjnymi. Wraz ze skutecznością terapii, leki te mogą powodować wiele niebezpiecznych skutków ubocznych, do których należą uszkodzenia narządowe m.in. wątroby.

Dlatego temat, pierwszej części osiągnięcia naukowego (praca 1 i 2) dr Aleksandry Wilk uważam za ważny i istotny dla poznania mechanizmu wpływu najczęściej stosowanych leków immunosupresyjnych na apoptozę hepatocytów i stres oksydacyjny wątroby u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Badania przeprowadzone na modelu zwierzęcym (szczury traktowane różnymi zestawami leków immunosupresyjnych, zgodnie z najczęściej stosowanymi protokołami leczenia pacjentów) pozwoliły na ocenę morfologiczną i analizę porównawczą zmian histopatologicznych wątroby, w zależności od kombinacji zastosowanych leków. Stopień uszkodzenia struktury narządu był różny w poszczególnych grupach badanych szczurów. Najbardziej nasilone zmiany, obejmujące zaburzenie architektury wątroby i nacieki limfoidalne stwierdzone w grupie zwierząt MRG (mykofenolan mofetylu + sirolimus + glikokortykosteroid). Ważną obserwacją poczynioną w tym badaniu było stwierdzenie, że długotrwałe leczenie immunosupresyjne wpływa nie tylko

na zmiany histopatologiczne ale również na obumieranie komórek drogą apoptozy (Med. Sci. *Monit.* 2019: vol. 25, s. 8242-8247).

Kontynuację badań dotyczących wpływu leków immunosupresyjnych na wątrobę szczurów przedstawiono w pracy (Med. Sci. *Monit.* 2019: vol. 25, s. 8242-8247), gdzie oceniano parametry stresu oksydacyjnego u szczurów grup doświadczalnych opisanych w poprzedniej pracy. Ważną obserwacją poczynioną w tym badaniu było stwierdzenie, że leki immunosupresyjne indukują stres oksydacyjny, w różnym stopniu w zależności od kombinacji zastosowanych leków. Uzyskane wyniki mają ważne znaczenie poznawcze i wskazują na zróżnicowany wpływ leków immunosupresyjnych na mechanizmy prowadzące do zaburzeń funkcji wątroby. Identyfikacja konkretnych szlaków odpowiedzialnych za nasilenie procesów patologicznych w wątrobie, w przypadku stosowania leków immunosupresyjnych w transplantologii może mieć dużą wartość kliniczną w leczeniu pacjentów po przeszczepieniu narządów.

Duże znaczenie zarówno naukowe jak i użytkowe miały badania opublikowane w dwóch kolejnych pracach stanowiących osiągnięcie naukowe dr Aleksandry Wilk (Biol. *Trace Elem. Res.* 2019: vol. 191, nr 2, s. 300-305 i Biol. *Trace Elem. Res.* 2017: vol. 180, nr 1, s. 1-5). Autorzy ocenili stężenie miedzi i wanadu w nerkach zmienionych nowotworowo i odrzuconych graftach nerkowych pacjentów, po transplantacji nerki. Uzyskane wyniki pozwoliły stwierdzić, iż nerki zmienione nowotworowo kumulują więcej zarówno miedzi jak i wanadu. Ponadto wykazano większe stężenie miedzi w części korowej, niż w rdzeniu nerki u pacjentów obu badanych grup, natomiast stężenie wanadu było większe w rdzeniu zarówno w graftach, jak i nowotworowych nerkach.

Wyniki tych badań pozwoliły na sformułowanie hipotezy badawczej, że leki immunosupresyjne mogą zmniejszać stężenie metali ciężkich w nerkach i być może w innych narządach. Innowacyjność tych badań polega na odrębnej analizie stężeń pierwiastków chemicznych dla kory i rdzenia nerki.

Kolejne dwie prace (Biol. *Trace Elem. Res.* 2020 Feb 18. doi: 10.1007/s12011-020-02074-2: 371-379 i Biol. *Trace Elem. Res.* 2019; Dec 23: 1-7, doi: 10.1007/s12011-019-02021)

są kontynuacją poprzednich i dotyczą badań weryfikujących hipotezę wpływu leków immunosupresyjnych na stężenie pierwiastków w tkankach i narządach. Badania stężenia Zn, Fe, Se i Cu w surowicy oraz As i Se w erytrocytach krwi przeprowadzono u pacjentów po przeszczepie nerki. Badania wchodzące w zakres tej części recenzowanego osiągnięcia naukowego wykazały, że leki immunosupresyjne mają wpływ na stężenie pierwiastków we krwi pacjentów po przebytej transplantacji nerki.

Istotnym osiągnięciem prowadzonych badań opisanych w recenzowanym osiągnięciu było poszerzenie wiedzy z zakresu hepato- i nefrotoksykologii, a także transplantologii. Szczególnie interesujące były wyniki wykazujące zaburzenia profilu pierwiastków chemicznych akumulowanych w tkankach i narządach. Inną ważną obserwacją uzyskaną w toku przeprowadzonych badań było wykazanie różnych stężeń pierwiastków odrębnie w korze i rdzeniu nerki. Zdaniem Habilitantki istnieje zasadność, a nawet konieczność monitorowania stężenia pierwiastków we krwi pacjentów po przeszczepieniu nerki. Ma to szczególne znaczenie dla pacjentów przyjmujących przewlekle leki immunosupresyjne.

Omawiane osiągnięcie naukowe stanowiące podstawę postępowania habilitacyjnego Habilitantka podsumowała wnioskami wynikającymi z przeprowadzonych badań oraz analizy uzyskanych wyników.

Przedstawiony cykl publikacji został szczegółowo omówiony przez dr Aleksandrę Wilk w autoreferacie. We wszystkich pracach zwraca uwagę szczególne, bardzo dobre zaplanowanie badań, prawidłowy dobór nowoczesnych metod badawczych i podejmowanie nowatorskich zagadnień. Potwierdzeniem tego jest fakt, że wszystkie zostały opublikowane w prestiżowych czasopismach naukowych. Pomimo stosunkowo niewielkiej liczby prac zawartych w cyklu publikacji, nie mam wątpliwości, że oceniany cykl publikacji stanowi godne uznania osiągnięcie naukowe w pełni upoważniające Kandydatkę do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego.

4. OCENA AKTYWNOŚCI NAUKOWEJ I INNYCH OSIĄGNIĘĆ

Na uwagę zasługują publikacje niewchodzące w skład cyklu stanowiącego osiągnięcie naukowe. Habilitantka, w dużym stopniu nadal koncentruje się na badaniu stężeń pierwiastków chemicznych, w tym metali ciężkich w tkankach i narządach ludzkich oraz zwierząt i regularnie publikuje wyniki swoich prac w prestiżowych czasopismach. Dr Aleksandra Wilk wykazała m.in., że Cd i Hg kumulują się głównie w korze, natomiast najwyższe stężenie Pb było w rdzeniu zmienionych patologicznie ludzkich nerek. Innym ważnym odkryciem badań Habilitantki jest wykazanie, że wszczepione grafty nerkowe kumulują mniej ksenobiotyków niż nerki z nowotworem. Wyniki tych badań pozwoliły na postawienie hipotezy, że leki immunosupresyjne mogą mieć wpływ na profil pierwiastków chemicznych w tkankach i narządach organizmu.

Kolejne prace naukowe związane z głównym nurtem zainteresowania Habilitantki dotyczą badania stężenia fluorków u różnych organizmów. Badania te wynikały z zapotrzebowania społecznego, związanego z zanieczyszczeniem środowiska fluorem.

Interesujących danych dostarczyły badania wpływu leczenia immunosupresyjnego, na hepatocyty i bilans oksydoredukcyjny w komórkach wątroby ciężarnych samic szczurów. Uzyskane w toku przeprowadzonych badań wyniki wskazują na zaburzenia fizjologii i zmiany morfologiczne wątroby, w stopniu zależnym od leków zastosowanego schematu. Powyższe informacje mogą mieć również poważne implikacje kliniczne.

Kolejne problemy, którymi zajmowała się Habilitantka to:

- wrażliwość miazgi zęba oraz suchość jamy ustnej,
- wpływ inuliny na wątrobę szczurów,
- acanthamoeba jako pasożyt oportunistyczny,
- analiza ekspresji genów w fibroblastach skóry,
- nefrotoksyczność orelaniny oraz amatoksyny

Szczególnie interesujące były badania związane z wyborem optymalnego pasażu fibroblastów izolowanych ze skóry właściwej. Wykazano, że najbardziej optymalnym pasażem komórek w odniesieniu do ich reimplantacji jest pasaż C2/C0. Pasaż ten zawierał najwięcej up-regulowanych genów związanych z organizacją elementów substancji międzykomórkowej, organizacją fibryli kolagenowych oraz adhezją komórkową. Ponadto wykazano, iż najwięcej down-regulowanych genów kodujących metaloproteiny, które są odpowiedzialne za degradację elementów ECM w skórze właściwej, również znajduje się w pasażu C2/C0.

Na podkreślenie zasługuje tutaj przeniesienie do praktyki wyników badań naukowych przeprowadzonych przez dr Aleksandrę Wilk i wykorzystanie ich w dermatologii estetycznej.

Habilitantka była kierownikiem uczelnianego grantu (MB-431-45/11) „Kadm, ołów i rtęć w patologicznie zmienionych nerkach człowieka”

5. OCENA DZIAŁALNOŚCI DYDAKTYCZNEJ I ORGANIZACYJNEJ

Dr Aleksandra Wilk w ramach działalności dydaktycznej w latach 2006 – 2012 prowadziła zajęcia z przedmiotu Parazytologia Medyczna dla kierunków: Lekarskiego, Lekarsko-Stomatologicznego, Pielęgniarstwa, Ratownictwa Medycznego, a od roku 2014 do chwili obecnej prowadzi zajęcia z przedmiotu Histologia, Cytofizjologia i Embriologia (Lekarski oraz Faculty of Medicine), Histologia, Cytologia i Embriologia (Lekarsko-Dentystyczny i Dentistry) oraz Histologia (Analityka Medyczna i Biotechnologia).

Dr Aleksandra Wilk była promotorem dwóch obronionych prac magisterskich, a obecnie jest promotorem pomocniczym pracy doktorskiej. Wielokrotnie była recenzentem prac magisterskich.

Habilitantka bardzo angażuje się w prowadzone zajęcia dydaktyczne. Dbając o podniesienie jakości kształcenia studentów była pomysłodawczynią zmodyfikowanego nauczania, polegającego na wprowadzeniu systemu umożliwiającego oglądanie preparatów histologicznych w formie cyfrowej. Zadbła również o zainstalowanie programu umożliwiającego sprawdzenie wiedzy studentów w formie on-line. Ponadto stworzyła bazę preparatów cyfrowych, segregując je zgodnie z harmonogramem zajęć.

Wymiernym efektem ogromnego zaangażowania w proces kształcenia i skuteczności realizacji wyznaczonego celu jest fakt, że Katedra i Zakład Histologii i Embriologii PUM dysponuje najnowocześniejszym systemem w Polsce i Europie.

Równie bogata jest działalność organizacyjna Kandydatki do stopnia doktora habilitowanego. Dr Aleksandra Wilk jest członkiem Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików. Wielokrotnie była recenzentem prac czasopism z Listy Filadelfijskiej.

Za osiągnięcia w działalności badawczej i działalność organizacyjną była kilkakrotnie wyróżniana Nagrodami JM Rektora Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Habilitantka współpracuje naukowo z wieloma jednostkami naukowymi macierzystej Uczelni, a także z Katedrą i Kliniką Chirurgii Ogólnej i Transplantologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Dr Aleksandra Wilk odbyła krajowe szkolenia w zakresie przeprowadzenia doświadczeń ze zwierzętami. Kilkakrotnie była aktywnie zaangażowana w organizację Zachodniopomorskiego Festiwalu Nauki. Od roku 2020 jest członkiem Wydziałowego Zespołu ds. Zapewnienia Jakości Kształcenia, Wydziału Medycyny i Stomatologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

6. PODSUMOWANIE

Podsumowując przedstawione powyżej fakty stwierdzam, że dorobek naukowy oraz osiągnięcia w pracy dydaktycznej i aktywność organizacyjna Pani dr Aleksandry Wilk spełniają ustawowe warunki stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych.

Spójny cykl prac pt.: „**Hepato- i nefrotoksyczność leków immunosupresyjnych oraz ich wpływ na profil mikroelementów w tkankach i narządach**”, stanowiących szczególne osiągnięcie naukowe Habilitantki, opartych na nowoczesnych metodach badawczych, stanowi istotny wkład w poznaniu mechanizmów działań ubocznych leków immunosupresyjnych, niezbędnych dla pacjentów po przeszczepieniu narządów. Przedstawione do oceny osiągnięcia naukowe dr Aleksandry Wilk uważam za interesujące, wartościowe i ważne ze względu na znaczenie poznawcze oraz potencjalne implikacje kliniczne. Habilitantka opanowała nowoczesny warsztat badawczy oraz umiejętność współpracy i kierowania zespołem

naukowym. Wypada zatem stwierdzić ponownie, że Kandydatka udokumentowała w pełni swoją dojrzałość jako samodzielny pracownik naukowy.

Biorąc pod uwagę wartość naukową jej dorobku oraz możliwość praktycznego wykorzystania uzyskanych wyników uważam, iż zarówno przedstawiony przez Panią dr Aleksandrę Wilk cykl prac, stanowiących główne osiągnięcie naukowe, jak i pozostały dorobek naukowy i zaangażowanie w pracę dydaktyczną i organizacyjną spełniają warunki wyszczególnione w Ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2017 poz.1789) oraz Rozporządzeniu Ministra Nauki i szkolnictwa Wyższego, do uzyskania stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych.

Mam zaszczyt wystąpić do Przewodniczącego Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie Pana prof. dr hab. Leszka Domańskiego o dopuszczenie dr n. med. Aleksandry Wilk do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Prof. dr hab. n. med. Irena Kasacka

