

Bydgoszcz, dn. 26.10. 2020

Prof. dr hab. n. med. Alina Grzanka
Kierownik Katedry Histologii i Embriologii
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera
w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

Ocena dorobku naukowego i cyklu prac pt.: „Hepato- i nefrotoksyczność leków immunosupresyjnych oraz ich wpływ na profil mikroelementów w tkankach i narządach”, stanowiących osiągnięcie naukowe dr n. med. Aleksandry Wilk z Katedry i Zakładu Histologii i Embriologii, Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Ważniejsze dane biograficzne Habilitantki. Pani dr n. med. Aleksandra Wilk urodziła się w 1981 roku w Stargardzie Szczecińskim. Jest absolwentką Wydziału Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Szczecińskiego, który ukończyła w 2006 roku otrzymując tytuł magistra biologii, specjalność biologia ogólna. W latach 2008-2012, podjęła studia doktoranckie w Studium Doktoranckim przy Wydziale Lekarskim z Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Praca doktorska wykonana została w Katedrze i Zakładzie Biologii i Parazytologii Medycznej. Stopień doktora nauk medycznych uzyskała w 2012 roku na podstawie rozprawy zatytułowanej „Kadm, ołów i rtęć w patologicznie zmienionych nerkach człowieka”, której promotorem była prof. dr hab. Elżbieta Kalisińska. W 2014 roku została zatrudniona na stanowisku asystenta w Katedrze i Zakładzie Histologii i Embriologii PUM w Szczecinie, gdzie awansowała na kolejne stanowisko, tj. adiunkta (od 2017 r. – do chwili obecnej). Habilitantka w 2015 roku uczestniczyła w kilku szkoleniach w Warszawie, tj.: szkolenie dla osób odpowiedzialnych za planowanie procedur i doświadczeń oraz za ich przeprowadzenie, szkolenie dla osób wykonujących procedury oraz szkolenie dla osób uśmiercających zwierzęta wykorzystywane w procedurach.

Ocena rozprawy habilitacyjnej. Cykl powiązanych tematycznie 6 prac oryginalnych, pod wspólnym tytułem „Hepato- i nefrotoksyczność leków immunosupresyjnych oraz ich wpływ na profil mikroelementów w tkankach i narządach” stanowi zgodnie z art. 219 ust. 1pkt. 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.) osiągnięcie naukowe dr Aleksandry Wilk, będące podstawą do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego. Habilitantka jest pierwszym autorem we wszystkich załączonych publikacjach, co potwierdza Jej wiodącą rolę w

procesie twórczym. Potwierdzają ją również dołączone oświadczenia autorów. Łączna punktacja tych publikacji wynosi 315 pkt. wg MNiSW, a wartość współczynnika oddziaływania $IF=13,165$. Prace poddane ocenie jako osiągnięcie naukowe zostały opublikowane w latach 2017-2020, w dobrych czasopismach naukowych. Celem dwóch pierwszych prac było zbadanie wpływu leków immunosupresyjnych na apoptozę hepatocytów i stres oksydacyjny wątroby, z uwzględnieniem podziału na najczęściej stosowane u pacjentów po przeszczepieniu nerek schematy leczenia. W pierwszej z tych prac opublikowanej w *Transplant Immunology* (50: 1-7, 2018) przeanalizowano budowę morfologiczną wątroby zwierząt z poszczególnych grup badawczych traktowanych różnymi kombinacjami leków immunosupresyjnych. Na podstawie otrzymanych wyników wywnioskowano, że długotrwałe leczenie immunosupresyjne wpływa zarówno na zmiany histologiczne w wątrobie, jak i na proces obumierania komórek drogą apoptozy. Celem drugiej pracy włączonej do oceny jako osiągnięcie naukowe Pani dr Aleksandry Wilk, opublikowanej w *Medical Science Monitor* (25: 8242-8247, 2019) było określenie wpływu leków immunosupresyjnych według schematów najczęściej stosowanych w terapii pacjentów na balans oksydoredukcyjny wątroby. Wyniki niniejszej pracy wykazały, że traktowanie szczurów lekami immunosupresyjnymi indukuje stres oksydacyjny w wątrobie. A zatem pierwszą część osiągnięcia naukowego stanowiły badania przeprowadzone na modelu zwierzęcym, określające wpływ wybranych leków immunosupresyjnych na apoptozę hepatocytów oraz balans oksydoredukcyjny wątroby szczurów. Następne dwie prace opublikowane w czasopiśmie *Biological Trace Element Researcher* (191: 2, 300-305, 2019; 180: 1, 1-5, 2017), wchodzące w skład osiągnięcia naukowego Habilitantki, obejmowały analizę stężeń mikroelementów miedzi i wanadu w odrzuconych graftach nerkowych pacjentów, po przebytej transplantacji nerki oraz usuniętych nerkach zmienionych nowotworowo. Wyniki badań dotyczące stężeń miedzi wykazały, że grafty nerkowe kumulują mniej miedzi, niż nerki zmienione nowotworowo. Habilitantka sugeruje, że związane może to być z przyjmowaniem leków immunosupresyjnych przez pacjentów po przeszczepieniu nerki. Ponadto, istotne było przeprowadzenie pomiarów odrębnie dla kory i rdzenia nerki ze względu na zróżnicowanie morfologiczne oraz funkcjonalne nerki. Wykazano, że więcej Cu gromadzi się w części korowej zarówno w graftach nerkowych jak i nerkach zmienionych nowotworowo. Badania dotyczące wanadu wykazały, że gromadzi się on w większym stężeniu w rdzeniu nerki, niż w jego części korowej. Habilitantka przypuszcza, że wanad wykazuje większe powinowactwo do komórek nefronu znajdujących się w rdzeniu, w tym komórek ramienia cienkiego pętli Henle'go i/lub jego specyficznych białek transportowych. Stwierdzono także, że grafty nerkowe gromadzą mniej wanadu, niż

nerki nowotworowe, niezależnie od stadium zaawansowania, co mogło być spowodowane przez leki immunosupresyjne, które przyjmowane są przez biorców nerek. Przeprowadzone badania wykazały, że analiza stężeń pierwiastków chemicznych odrębnie dla kory i rdzenia nerki jest niezwykle ważna. Badania te charakteryzują nie tylko wartości poznawcze, ale ze względu na to, że większość dostępnych prac naukowych dotyczy jedynie części korowej bądź całej nerki, można je uznać za nowatorskie. W przyszłości mogą mieć również znaczenie kliniczne. Na podstawie tych badań Habilitantka wraz z współautorami wywnioskowała, iż leki immunosupresyjne być może wpływają na stężenie pierwiastków w nerkach, co dało podstawę do zainicjowania kolejnych badań wchodzących w skład osiągnięcia naukowego Habilitantki. W kolejnych dwóch pracach wydanych w Biological Trace Element Research nawiązano do poprzednio uzyskanych wyników badań dotyczących analizy stężenia wanadu i miedzi w odrzuconych graftach nerkowych. Ponieważ wykazano w nich, że stężenia pierwiastków chemicznych w nerkach pacjentów po przebytej transplantacji istotnie różni się od stężenia w nerkach nowotworowych, postawiono nową hipotezę badawczą, dotyczącą możliwości wpływu leków immunosupresyjnych na stężenie pierwiastków w tkankach i narządach. Zbadano wpływ mykofenolanu mofetylu - leku wchodzącego w skład najczęściej stosowanego klinicznie schematu leczenia na stężenie mikroelementów w surowicy oraz erytrocytach krwi pacjentów, po przeszczepieniu nerki. Celem obu prac było określenie stężenia cynku, żelaza, selenu i miedzi w surowicy, a także arsenu i selenu w erytrocytach krwi pacjentów po przeszczepieniu nerki, którzy przyjmowali leki immunosupresyjne. W tym miejscu należy nadmienić, że wyniki stężeń w/w pierwiastków chemicznych jakie otrzymano w badaniach stanowią następny nowatorski element w osiągnięciu naukowym Habilitantki. Zwłaszcza, że pierwszym doniesieniem w piśmiennictwie naukowym okazały się wyniki Habilitantki i współautorów wskazujące, że schemat oparty na mykofenolanie mofetylu wpływa na stężenie pierwiastków we krwi badanej grupy.

Podsumowując, wyniki uzyskanych badań, które były podstawą do przedstawionych przez Habilitantkę publikacji jako cykl prac w ramach osiągnięcia naukowego, należy podkreślić, że charakteryzuje je wyraźny aspekt poznawczy. Bez wątpienia poszerzają one wiedzę z zakresu hepato- i nefrotoksykologii, a także transplantologii. Chciałabym również zwrócić uwagę, że przebieg badań był prowadzony przez Kandydatkę do stopnia naukowego w sposób spójny i logiczny, a potrzeba ich kontynuacji wynikała z wcześniej otrzymanych rezultatów badań własnych.

Pani dr n. med. Aleksandra Wilk podjęła się analizy wpływu zażywanych leków immunosupresyjnych przez pacjentów po przeszczepieniu nerki. Było wysoce zasadnym

zbadanie ich wpływu, zwłaszcza z uwzględnieniem podziału na klinicznie stosowane protokoły, morfologię, apoptozę, parametry stresu oksydacyjnego oraz profil mikroelementów w tkankach i narządach. Należy również podkreślić, że prace są nowatorskie, opublikowane w dobrych czasopismach naukowych i obejmują one oryginalne obserwacje dotyczące badanego problemu jakim zajęła się Habilitantka. Według mojej opinii, przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe dr Aleksandry Wilk daje podstawę do uzyskania przez Nią stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Dorobek naukowy. Jak wynika z przedstawionego kompletu dokumentów, rozwój naukowy Pani dr n. med. Aleksandry Wilk jest ukierunkowany i systematyczny. Po uzyskaniu stopnia doktora powstało 15 publikacji oryginalnych w tym 6, które zostały włączone w cykl prac stanowiących podstawę osiągnięcia habilitacyjnego. W tym miejscu należy podkreślić, że Habilitantka posiada umiejętność nawiązywania kontaktów badawczych i współpracy z różnymi grupami badawczymi, co stanowi również istotny kierunek drogi naukowej Pani Doktor. W ramach współpracy naukowej z jednostkami Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Klinika Chirurgii i Transplantologii, Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej, Katedra i Zakład Stomatologii Zachowawczej i Endodoncji, Zakład Patologii Ogólnej), jak również spoza Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (Warszawski Uniwersytet Medyczny, Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantologii), powstały doniesienia przedstawione na konferencjach, jak również współautorskie publikacje. Poza powyżej opisanymi badaniami z cyklu prac stanowiących osiągnięcie habilitacyjne, kolejne zainteresowania i tematyka badawcza Habilitantki to m.in.: stężenia pierwiastków chemicznych w tkankach i narządach, wpływ krótkotrwale stosowanej immunosupresji na wątrobę ciężarnych samic szczurów, wrażliwość miazgi zęba oraz suchość jamy ustnej, wpływ inuliny na wątrobę szczurów, analiza ekspresji genów w fibroblastach skóry czy nefrotoksyczność orelaniny oraz amatoksyny.

Analiza całkowitego dorobku naukowego, według załączonych danych wskazuje, że obejmuje on łącznie 22 prace twórcze (16 prac oryginalnych, 4 prace pogładowe oraz 2 rozdziały w krajowych podręcznikach). Habilitantka przedstawiła i zreferowała (4 referaty) do chwili obecnej 15 doniesień na zjazdach i konferencjach międzynarodowych (1) oraz krajowych (14). Chciałabym także podkreślić, że Pani doktor jest pierwszym autorem w 9 pracach, a w 4 pracach drugim autorem, co wskazuje na Jej wiodącą rolę w przedstawionym do oceny dorobku. Według załączonych danych, sporządzonych w dniu 12.03.2020 r. przez Dyrektora Biblioteki Głównej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, łączna

punktacja wszystkich publikacji wynosi 780 pkt. MNiSW, a wartość współczynnika oddziaływania IF powyższych prac wynosi 29.917 (przed uzyskaniem stopnia doktora IF= 0.775; po uzyskaniu stopnia IF = 29.142). Sumaryczny indeks cytowań prac Pani dr n. med. Aleksandry Wilk, na dzień 12.03.2020, wynosi wg. bazy danych Web of Science Core Collection 52 (50 bez autocytowań), a według bazy danych Scopus 65 (42 bez autocytowań). Według bazy Web of Science Core Collection oraz według bazy Scopus indeks Hirscha wynosi $H = 4$.

Jak wynika z Autoreferatu przedstawionego przez dr n. med. Aleksandrę Wilk, w trakcie studiów doktoranckich była Ona kierownikiem uczelnianego grantu (MB-431-45/11) pt.: „Kadm, ołów i rtęć w patologicznie zmienionych nerkach człowieka”, w ramach którego powstała praca doktorska.

W trakcie dotychczasowej pracy naukowej, Pani Doktor wykonała recenzje dla czasopism z Listy Filadelfijskiej A, m. in. International Journal of Molecular Medicine, Journal of Clinical Medicine, czy Molecules. W uznaniu za zasługi dla Uczelni macierzystej, Habilitantka trzykrotnie została uhonorowana nagrodami JM Rektora Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie za osiągnięcia w dziedzinie naukowej (2014 r., 2017 r., 2019 r.).

Działalność dydaktyczna i organizacyjna. Od 2006 do 2012 roku Habilitantka prowadziła w Katedrze i Zakładzie Biologii i Parazytologii Medycznej zajęcia i seminaria z przedmiotu Parazytologia Medyczna dla kierunków: lekarskiego, lekarsko-stomatologicznego, pielęgniarstwa oraz ratownictwa medycznego. Pani dr Aleksandra Wilk od momentu zatrudnienia w Katedrze i Zakładzie Histologii i Embriologii (2014 r.) do chwili obecnej prowadzi zajęcia oraz seminaria z przedmiotów Histologia, cytofizjologia i embriologia (kier. lekarski i Faculty of Medicine), Histologia, cytologia i embriologia (kier. lek-dent, Dentistry) oraz Histologia (kier. analityka medyczna i kier. biotechnologia). Habilitantka prowadzi też wykłady fakultatywne dla studentów kierunku lekarskiego polsko i anglojęzycznego. Habilitantka była promotorem dwóch prac magisterskich, recenzentem trzech prac magisterskich. Natomiast obecnie pełni funkcję promotora pomocniczego 1 pracy doktorskiej (planowany termin obrony 2022 r.). Analizując działalność organizacyjną dr n. med. Aleksandry Wilk, należy nadmienić o powierzeniu Jej w 2020 roku funkcji członka Wydziałowego Zespołu ds. Zapewnienia Jakości Kształcenia, Wydziału Medycyny i Stomatologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Aby podnieść jakość kształcenia studentów, Pani Doktor zorganizowała w jednostce, w której pracuje, wprowadzenie nowatorskiego systemu umożliwiającego oglądanie preparatów histologicznych tradycyjnie, jak i w formie cyfrowej. Ponadto, w wyniku zaangażowania

Pani Doktor, w jednostce została zastosowana nakładka systemu MOODLE – Itest, umożliwiająca sprawdzanie wyników studenta w trybie on-line. Habilitantka od 2015 roku jest członkiem Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików.

W 2019 roku Kandydatka do tytułu otrzymała Nagrodę Rektora Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie za działalność organizacyjną na rzecz rozwoju Uczelni.

W podsumowaniu stwierdzam, że Pani dr n. med. Aleksandra Wilk posiada wystarczający dorobek naukowy, który pozwala Jej ubiegać się o stopień naukowy doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne. Istotnie powiększyła Ona swój dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia doktora n. med. na co wskazują załączone punkty po uzyskaniu stopnia doktora: MNiSW=767 i IF=29.142 w stosunku do uzyskanych przed stopniem doktora: MNiSW=13.00 i IF= 0.775. Ważne jest również, że publikacje przedstawione do oceny przez Habilitantkę jako cykl prac w ramach osiągnięcia naukowego charakteryzuje wyraźny aspekt poznawczy. Badania, które ujęła Habilitantka w cyklu prac, jak już podkreśliłam, były prowadzone przez Habilitantkę w sposób spójny i logiczny, kontynuacja ich wynikała z wcześniej otrzymanych przez Nią i współautorów wyników. Pani dr n. med. Aleksandra Wilk podjęła się niewątpliwie ważnego tematu jakim jest wpływ leków immunosupresyjnych, niezbędnych dla pacjentów m. in. po przeszczepieniu nerki. Podjęcie takich badań przez Habilitantkę jest uzasadnione choćby, ze względu na liczne efekty uboczne, które one wywołują u pacjentów po przeszczepie organów. Leki te zaburzają nie tylko morfologię i funkcję badanych narządów, ale także wpływają na profil pierwiastków chemicznych akumulowanych w tkankach i narządach przyjmujących je pacjentów. Badania te wnoszą nie tylko ważne dane o znaczeniu poznawczym ale mogą mieć znaczenie praktyczne i zostać uwzględnione w informowaniu pacjentów zażywających je przewlekle o efektach ich działania na organizm. Jak również mogą przyczynić się do wprowadzenia optymalnego schematu leczenia, a także zastosowania właściwej diety u pacjentów z przeszczepem nerki.

Ponadto, należy jeszcze raz podkreślić, że prace są nowatorskie i opublikowane w uznanych czasopismach naukowych. Stąd przedstawione przez dr n. med. Aleksandrę Wilk osiągnięcie naukowe daje podstawę do uzyskania przez Nią stopnia doktora habilitowanego.

Po ocenie cyklu prac na tle całościowego dorobku naukowego, organizacyjnego i dydaktycznego stwierdzam, że w mojej opinii Pani dr n. med. Aleksandra Wilk spełnia wszystkie wymagania określone w art. 219 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.), stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego. W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej

Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie e z prośbą o kontynuowanie postępowania habilitacyjnego dr n. med. Aleksandry Wilk.


KIEROWNIK
Katedry Histologii i Embriologii
Prof. dr hab. n. med. Alina Grzanka
prof. dr hab. Alina Grzanka