



UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej

Prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska

Wrocław, 17.11.2020 r.

OCENA

**dorobku naukowego, ze szczególnym uwzględnieniem osiągnięcia naukowego,
działalności dydaktycznej i organizacyjnej
PANI DR N. MED. ALEKSANDRY WILK,
zatrudnionej na stanowisku adiunkta w Katedrze i Zakładzie Histologii i Embriologii,
Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie**

1. Podstawa prawna i przedmiot recenzji

Podstawą przygotowania niniejszej recenzji było pismo Pana prof. dr hab. Leszka Domańskiego - Przewodniczącego Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie z dnia 28.09.2020 roku, do którego dołączono stosowną dokumentację związaną z ubieganiem się Pani dr Aleksandry Wilk o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

2. Ogólne dane o Habilitantce i Jej rozwoju zawodowym

Pani dr Aleksandra Wilk jest absolwentką Wydziału Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Szczecińskiego, który ukończyła z tytułem zawodowym magistra biologii w 2006 r. W roku 2008 podjęła studia doktoranckie, w ramach Studium Doktoranckiego przy Wydziale Lekarskim z Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, w Katedrze i Zakładzie Biologii i Parazytologii Medycznej. W latach 2014-2017 była zatrudniona na etacie asystenta w Katedrze i Zakładzie Histologii i Embriologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, a od 2017 r. pracuje tam na etacie adiunkta.

Kandydatka uzyskała stopień doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej w 2012 r., na podstawie pracy doktorskiej pt. „Kadm, ołów i rtęć w

patologicznie zmienionych nerkach człowieka”, której promotorem była Pani Profesor dr hab. Elżbieta Kalisińska.

Dążąc do systematycznego podnoszenia swoich kwalifikacji naukowych i umiejętności praktycznych, Habilitantka uczestniczyła w różnych kursach, szkoleniach i konferencjach, które ukierunkowały Jej zainteresowania badawcze i dydaktyczne.

3. Ocena dorobku naukowego

Z przedstawionej do oceny dokumentacji wynika, że Pani dr Aleksandra Wilk praktycznie od początku swojej drogi naukowej rozwijała zainteresowania badawcze związane z szeroko pojętą metalomiką. Zarówno praca doktorska dotycząca oceny stężeń metali ciężkich – kadmu, ołowiu i rtęci w patologicznie zmienionych ludzkich nerkach uzyskanych w wyniku nefrektomii, a także udokumentowany dorobek publikacyjny ujawniają spójny tematycznie charakter tych preferencji.

Dorobek naukowy Habilitantki obejmuje łącznie 37 prac, w tym: 16 prac oryginalnych – 13 opublikowano w czasopismach posiadających współczynnik wpływu (Impact Factor) (12 po uzyskaniu stopnia doktora), 4 prace pogładowe – 2 opublikowano w czasopismach posiadających współczynnik wpływu (2 po uzyskaniu stopnia doktora), 2 rozdziały w podręczniku krajowym oraz 15 doniesień zjazdowych (7 po uzyskaniu stopnia doktora) - 14 komunikatów przedstawiono na krajowych zjazdach naukowych i 1 na międzynarodowym zjeździe. W 9 publikacjach Kandydatka była pierwszym, a w jednej ostatnim autorem. Pani dr A. Wilk recenzowała także publikacje w czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym, których współczynnik wpływu wahał się od 1.208 do 5.688 (m.in. *Experimental Animals*, *Biological Trace Elements*, *International Journal of Molecular Sciences*, *Journal of Clinical Medicine*).

Za dorobek naukowy Habilitantka uzyskała łącznie 780 punktów MNiSW. Sumaryczny Impact Factor dorobku naukowego, potwierdzony przez Bibliotekę Główną Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, to 29,917. Liczba cytowań prac Habilitantki według bazy Web of Science Core Collection wynosi 50, Indeks Hirscha 4. Standardowe parametry naukometryczne można uznać za wystarczające dla Kandydatki do habilitacji w dziedzinie nauk medycznych, zwłaszcza że analiza przedstawionych danych bibliometrycznych wskazuje na rozwój naukowy Pani dr Aleksandry Wilk po uzyskaniu stopnia doktora. W działalności naukowej zabrakło dłuższego stażu podoktorskiego w dobrym ośrodku naukowym zagranicznym lub krajowym, który stanowi ważny element

rozwoju pracownika naukowego. Poszerza jego wiedzę, horyzonty myślowe oraz pozwala na zdobycie nowych umiejętności.

Charakteryzując dorobek naukowy Habilitantki należy wspomnieć, iż był on tworzony w czasie realizacji uczelnianego grantu, którego Kandydatka była kierownikiem. Niestety Kandydatka nie kierowała żadnym projektem finansowanym ze źródeł zewnętrznych, jak również nie była jego wykonawcą.

Na podkreślenie zasługuje konsekwentne rozszerzanie przez Panią dr Aleksandrę Wilk zainteresowań naukowych oraz umiejętność nawiązywania współpracy z innymi jednostkami, nie tylko macierzystej Uczelni, której następstwem były wspólnie opublikowane prace. W wyniku wieloletniej współpracy z Kliniką Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych PUM ukazało się kilka prac zarówno poglądowych [1, 4, 5], jak i oryginalnych, w tym dwie publikacje dotyczące wpływu krótkotrwałej immunosupresji na strukturę morfologiczną wątroby, występowanie procesu apoptozy w hepatocytach, parametry stresu oksydacyjnego oraz równowagę oksydoredukcyjną u ciężarnych samic szczurów rasy Wistar [5.2.2.]. Kontakt ten zaowocował też publikacją o tematyce związanej z nefrotoksycznością orelaniny i amatoksyny [5.2.7.]. Kandydatka prowadziła również badania z Kliniką Urologii i Urologii Onkologicznej [2]. W następstwie obserwacji realizowanych z Katedrą i Zakładem Stomatologii Zachowawczej i Endodoncji ogłoszono drukiem dwie prace poświęcone wrażliwości miazgi zęba oraz suchości jamy ustnej [5.2.3.]. Habilitantka współpracowała także z Zakładem Biochemii i Żywienia Człowieka w aspekcie bioindykacji środowiskowej i oceny stężenia fluorków w kości, mózgu i szyszynce nurogęsi i ryb pochodzących z jej przewodu pokarmowego [3], a także analizy wpływu izoflawonów sojowych oraz izoflawonów sojowych z inuliną na parametry czynności wątroby u szczurów z indukowaną cukrzycą typu 2 [5.2.4.]. Wynikiem wspólnych badań z Zakładem Genetyki był artykuł poświęcony pasożytowi oportunistycznemu *Acanthamoeba* [5.2.5], a z Zakładem Patologii Ogólnej – praca dotycząca analizy ekspresji genów w fibroblastach skóry [5.2.6.].

Wyrazem uznania dla działalności naukowej Pani dr Aleksandry Wilk było przyznanie trzech nagród JM Rektora Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

3. Ocena osiągnięcia naukowego

Podstawą złożenia przez Kandydatkę wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego, poza innymi elementami dorobku, jest cykl sześciu publikacji tworzących osiągnięcie naukowe, które Autorka opatrzyła wspólnym tytułem: *Hepato- i nefrotoksyczność leków immunosupresyjnych oraz ich wpływ na profil mikroelementów w tkankach i narządach*. Publikacje prezentujące wyniki badań stanowiące tak sformułowane osiągnięcie to:

1. Wilk A., Szypulska-Koziarska D., Kędzierska-Kapuza K., Kolasa-Wołoskiuk A., Misiakiewicz-Has K., Ciechanowski K., Wiszniewska B.: *Effect of long-term immunosuppressive therapy on native rat liver morphology and hepatocyte-apoptosis*. *Transpl. Immunol.*, 2018, 50, 1-7.
2. Wilk A., Szypulska-Koziarska D., Kędzierska-Kapuza K., Sieńko J., Kolasa-Wołoskiuk A., Ciechanowski K., Wiszniewska B.: *The Comparison of Parameters of Oxidative Stress in Native Rat Livers Between Different Immunosuppressive Regimens*. *Med. Sci. Monit.*, 2019, 25, 8242-8247.
3. Wilk A., Wiszniewska B., Rzuchowska A., Romanowski M., Różański J., Słojewski M., Ciechanowski K., Kalisińska E.: *Comparison of Copper Concentration Between Rejected Renal Grafts and Cancerous Kidneys*. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2019, 191, 300-305.
4. Wilk A., Wiszniewska B., Szypulska-Koziarska D., Kaczmarek P., Romanowski M., Różański J., Słojewski M., Ciechanowski K., Marchelek-Myśliwiec M., Kalisińska E.: *The Concentration of Vanadium in Pathologically Altered Human Kidneys*. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2017, 180, 1-5.
5. Wilk A., Szypulska-Koziarska D., Marchelek-Myśliwiec M., Głazek W., Wiszniewski B.: *Serum Selenium, Iron, Zinc and Copper Concentrations in Renal Transplant Recipients Treated with Mycophenolate Mofetil*. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2020, 198, 371-379.
6. Wilk A., Wiszniewska B.: *Arsenic and Selenium Profile in Erythrocytes of Renal Transplant Recipients*. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2020, 197, 421-430.

Wymienione powyżej tematycznie powiązane oryginalne prace, zostały zamieszczone w recenzowanych czasopismach o łącznym współczynniku wpływu 13,165 (315 punktów MNiSW). Ukazały się one w latach 2017-2020. We wszystkich pracach Kandydatka jest pierwszym i korespondencyjnym autorem. Stanowią one konsekwentną

kontynuację wyraźnie ukierunkowanych zainteresowań naukowych Habilitantki. Świadczą o dużej wiedzy, pracowitości, dociekliwości i pasji badawczej Autorki. Z oświadczeń współautorów oraz samej Kandydatki wynika, że Jej udział w pracach wspólnych był dominujący i wahał się od 65 do 80%. Obejmował stworzenie koncepcji, zaplanowanie, nadzorowanie i wykonanie doświadczeń, przeprowadzenie analizy statystycznej, opracowanie i interpretację wyników, przegląd piśmiennictwa, napisanie manuskryptu, przeprowadzenie cyklu publikacyjnego.

Wszystkie prace wchodzące w skład cyklu habilitacyjnego są naukowo wartościowe, wnoszą nową wiedzę do obszaru nauk medycznych. Podjęcie wielokierunkowych badań dotyczących określenia wpływu leków immunosupresyjnych na czynność narządów odpowiedzialnych za procesy eliminacji oraz stężenia mikroelementów w tkankach i narządach uważam za w pełni uzasadnione. Szczególnie, że wiele pytań związanych z zainteresowaniami badawczymi Kandydatki, których celem nadrzędnym jest dążenie do zwiększenia efektywności leczenia, pozostaje dotychczas bez odpowiedzi. W pierwszym etapie, przeprowadzonym z wykorzystaniem materiału archiwalnego (wątrob szczurów rasy Wistar), uzyskanego z Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 2 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, Habilitantka oceniła wpływ sześciomiesięcznego stosowania pięciu protokołów obejmujących różne połączenia leków immunosupresyjnych (takrolimus + syrolimus + glikokortykosteroid; cyklosporyna + syrolimus + glikokortykosteroid; cyklosporyna + mykofenolan mofetylu + glikokortykosteroid; mykofenolan mofetylu + syrolimus + glikokortykosteroid; takrolimus + mykofenolan mofetylu + glikokortykosteroid) na 1) budowę morfologiczną wątroby i aktywność procesu apoptozy w hepatocytach oraz 2) parametry stresu oksydacyjnego w wątrobie. Uzyskane wyniki są istotne z praktycznego punktu widzenia, gdyż w dostępnym piśmiennictwie niewiele jest danych na ten temat, a obserwacje innych autorów różnią się zarówno liczbą stosowanych leków, dawkami, jak i czasem eksperymentu. Kandydatka stwierdziła obecność zmian histopatologicznych o różnym stopniu nasilenia w każdej grupie badanej. Największy odsetek apoptotycznych hepatocytów był związany ze stosowaniem protokołów zawierających inhibitory kalcyneuryny, zwłaszcza takrolimus, a jego toksyczność zmniejszała się prawdopodobnie w obecności mykofenolanu mofetylu. Tylko długotrwałe podawanie takrolimusu, mykofenolanu mofetylu i prednizonu zwiększało stężenie aldehydu malonowego (MDA), wykorzystywanego jako wskaźnik peroksydacji lipidów [4.1., 4.2.]. W dalszej kolejności Pani dr Aleksandra Wilk zajęła się

analizą stężeń mikroelementów - miedzi i wanadu, w odrzuconych graftach nerkowych u pacjentów po transplantacji nerki i usuniętych nerkach zmienionych przez proces nowotworowy, hospitalizowanych w Klinice Urologii i Onkologii Urologicznej oraz Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 2 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Habilitantka wykazała mniejszą tendencję do kumulacji miedzi i wanadu w graftach nerkowych w porównaniu z nerkami zmienionymi nowotworowo. Uzyskane wyniki stanowią potwierdzenie wcześniejszych badań Autorki dotyczących kadmu, ołowiu, rtęci. Przyczynę można upatrywać w przyjmowaniu przez pacjentów po przeszczepieniu nerki leków immunosupresyjnych. Ze względu na zróżnicowanie morfologiczne oraz czynnościowe, obserwacje przeprowadzono odrębnie dla części korowej i rdzeniowej nerki. Statystycznie istotnie większe stężenia miedzi występowały w części korowej nerki, co można wytłumaczyć obecnością kłębuszków nerkowych i kanalików proksymalnych krętych, gdzie zachodzi początkowy proces filtracji osocza. Natomiast w przypadku wanadu większe stężenia stwierdzono w rdzeniu nerki. Można to tłumaczyć powinowactwem tego pierwiastka do komórek nefronu znajdujących się w rdzeniu, w tym komórek ramienia cienkiego pętli Henle'go i/lub jego specyficznych białek transportowych [4.3, 4.4.]. Były to pierwsze tego typu badania, które nie znalazły dotychczas odzwierciedlenia w dostępnym piśmiennictwie. Nie poznana dotąd zależność między stosowaniem mykofenolanu mofetylu a stężeniem mikroelementów w surowicy (cynku, żelaza, seleniu, miedzi) i erytrocytach (arsenu, seleniu) skłoniła Kandydatkę do zainteresowania się tym problemem. Materiał pozyskano z Oddziału Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 2 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Pionierskie wyniki badań Habilitantki uzasadniają celowość monitorowania stężeń pierwiastków u pacjentów po transplantacji nerki, co może przyczynić się do wyboru właściwego postępowania w przypadku stwierdzenia ich niedoborów. Wykazały one zwiększenie stężenia miedzi i żelaza, zwłaszcza u młodych kobiet a zmniejszenie stężenia seleniu pod wpływem stosowania mykofenolanu mofetylu. Stężenie seleniu zwiększało się, gdy wymieniony lek immunosupresyjny łączono z prednizonem [4.5.]. Ponadto Kandydatka stwierdziła wzrost stężenia arsenu, a obniżenie stężenia seleniu w erytrocytach u pacjentów otrzymujących ten lek po przeszczepie nerki. Stężenia arsenu były istotnie większe, szczególnie u pacjentów, którzy charakteryzowali się mniejszymi stężeniami kreatyniny, a także leczonych mykofenolanem mofetylu, cyklosporyną i glikokortykosteroidem [4.6.]. Obserwacje

Habilitantki mają niewątpliwie charakter rozwojowy, bezcenne jest ich znaczenie poznawcze, ale również praktyczne, ważne dla praktyki klinicznej.

W aspekcie wykonawczym osiągnięcie naukowe Pani dr Aleksandry Wilk również zasługuje na pozytywną opinię. Kandydatka potrafi nie tylko formułować oryginalne hipotezy badawcze, zaplanować eksperyment, lecz również w miarę potrzeb zastosować odpowiedni nowoczesny warsztat badawczy. Dyskusja wyników badań własnych przeprowadzona przez Habilitantkę oraz innych współautorów uczestniczących w realizacji omawianych badań prowadzona jest w każdej publikacji starannie, zawsze z przywołaniem dobrze dobranych źródeł piśmiennictwa. Uzyskane przez Kandydatkę wyniki, jako wiodącego członka zespołu badawczego, stanowią istotny wkład w obszar wiedzy z zakresu nauk medycznych.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiony do oceny zestaw publikacji stanowi oryginalne osiągnięcie Autorki, a opanowanie trudnego warsztatu badawczego, przemyślany sposób prowadzenia badań, uzyskane wyniki, w dużej mierze o unikalnym charakterze, stawianie hipotez istotnych dla praktyki klinicznej, świadczą o dojrzałości naukowej Habilitantki i Jej rzetelnym przygotowaniu do samodzielnej pracy twórczej.

5. Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Pani dr Aleksandra Wilk prowadzi od 2014 r. działalność dydaktyczno-wychowawczą w ramach przedmiotu Histologia, cytofizjologia i embriologia na Wydziale Medycyny i Stomatologii oraz Faculty of Medicine and Dentistry oraz w ramach przedmiotu Histologia na Wydziale Farmacji, Biotechnologii Medycznej i Medycyny Laboratoryjnej. W latach 2006-2012 realizowała zajęcia z przedmiotu Parazytologia medyczna dla studentów kierunków: lekarskiego, lekarsko-stomatologicznego, pielęgniarstwa i ratownictwa medycznego. Kandydatka była promotorem dwóch a recenzentem trzech prac magisterskich.

W charakterze promotora pomocniczego, nadzoruje pracę naukową doktorantki na Wydziale Nauk o Zdrowiu Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Habilitantka aktywnie uczestniczy w działalności dotyczącej poprawiania jakości dydaktyki. Była pomysłodawczynią i współwykonawcą zmodyfikowania i unowocześnienia nauczania przedmiotu Histologia z wykorzystaniem techniki cyfrowej, co sprawiło, iż Katedra i Zakład Histologii i Embriologii PUM dysponuje najnowocześniejszym systemem w Polsce i Europie. Od 2020 r. jest członkiem

Wydziałowego Zespołu ds. Zapewnienia Jakości Kształcenia, Wydziału Medycyny i Stomatologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Od 2015 r. jest członkiem Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików.

W 2019 r. Pani dr Aleksandra Wilk otrzymała nagrodę JM Rektora PUM za działalność organizacyjną na rzecz rozwoju Uczelni.

Podsumowanie

Pani dr Aleksandra Wilk jest doświadczonym pracownikiem naukowo-dydaktycznym. Jej dorobek naukowy jest udokumentowany oryginalnymi publikacjami zamieszczonymi w czasopismach recenzowanych o szerokim zasięgu. W rozwoju naukowym Habilitantki zwraca uwagę wyraźny i konsekwentny kierunek badawczy, łączący z powodzeniem elementy nauk podstawowych, eksperymentu i praktycznych zastosowań klinicznych. Kandydatka charakteryzuje się przy tym samodzielną inwencją twórczą oraz umiejętnością współpracy z interdyscyplinarnymi zespołami badawczymi. Jej prace wykazują niejednokrotnie charakter pionierski.

Stwierdzam, że Pani dr n. med. Aleksandra Wilk jest przygotowana do samodzielnego prowadzenia badań naukowych, a zarówno dobrze udokumentowany, oryginalny dorobek naukowy, w tym osiągnięcie w postaci cyklu publikacji powiązanych tematycznie stanowiące przedmiot postępowania, doświadczenie w pracy dydaktycznej, organizacyjnej Habilitantki, odpowiadają warunkom wymaganym do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego. Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie z wnioskiem o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I ZAKŁAD
FARMAKOLOGII KLINICZNEJ
Kierownik
prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska