



Zakład Farmakologii Doświadczalnej
Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Szpitalna 37, 15-295 Białystok
Tel: (085) 7485554, e-mail: zfarmdosw@umb.edu.pl
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Halina Car

Białystok, 07 grudnia 2020r.

Ocena

osiągnięcia naukowego, dorobku naukowego, dydaktycznego, organizacyjnego, współpracy międzynarodowej, popularyzatorskiej dr n. med. Aleksandry Wilk, ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego, dokonana zgodnie z decyzją Rady Doskonałości Naukowej o powołaniu jako recenzenta w przewodzie habilitacyjnym na stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Ocenę przeprowadzono na podstawie otrzymanych dokumentów: autoreferatu, publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe, wykazu publikacji naukowych, informacji o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzatorskiej oraz szczegółowego zestawienia osiągnięć naukowych.

SYLWETKA HABILITANTKI

Dr n. med. Aleksandra Wilk uzyskała w 2006 roku tytuł magistra specjalność: biologia ogólna, po ukończeniu Wydziału Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Szczecińskiego. W 2012 roku przyznano jej stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej, na podstawie rozprawy doktorskiej, pt.: „Kadm, ołów i rtęć w patologicznie zmienionych nerkach człowieka” wykonanej w Katedrze i Zakładzie Biologii i Parazytologii Medycznej w ramach Studium Doktoranckiego na Wydziale Lekarskim z Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim na Pomorskim Uniwersytecie Medycznym w Szczecinie. W latach 2014 – 2017 Habilitantka była zatrudniona na stanowisku asystenta a od 2017 roku do chwili obecnej pracuje na stanowisku adiunkta w Katedrze i Zakładzie Histologii i Embriologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

OCENA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

Osiągnięcie naukowe zatytułowane: „**Hepato- i nefrotoksyczność leków immunosupresyjnych oraz ich wpływ na profil mikroelementów w tkankach i narządach**” stanowi sześć publikacji o łącznym IF = 13,165, liczbie punktów MNiSW = 315:

1. **Aleksandra Wilk**, Dagmara Szypulska-Koziarska, Karolina Kędziarska-Kapuz, Agnieszka Kolasa-Wołosiuk, 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.

IF=1,531, MNiSW= 20.000

2. **Aleksandra Wilk**, Dagmara Szypulska-Koziarska, Karolina Kędziarska-Kapuz, Jerzy Sieńko, Agnieszka Kolasa-Wołosiuk, 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.

IF=1,980, MNiSW=70.000

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.

IF=2,431, MNiSW=70.000

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

IF=2,361, MNiSW=15.000

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. [Epub ahead of print]

IF=2,431, MNiSW=70.000

6. **Aleksandra Wilk**, Barbara Wiszniewska. Arsenic and selenium profile in erythrocytes of renal transplant recipients. *Biol. Trace Elem. Res.* 2019 Dec 23. doi: 10.1007/s12011-019-02021-w. [Epub ahead of print]

IF=2,431, MNiSW=70.000

We wszystkich publikacjach włączonych do osiągnięcia naukowego dr Wilk jest pierwszym autorem, a jej deklarowany udział w zakresie od 65% do 80% jest odzwierciedlony w oświadczeniach złożonych przez wszystkich współautorów. Habilitantka szczegółowo opisała swój udział w tworzeniu każdej publikacji, który obejmował: zamysł koncepcji pracy, zaplanowanie, nadzorowanie i wykonanie badań biochemicznych, immunohistochemicznych, morfologicznych, opracowanie i zebranie ankiet, analizę statystyczną, opracowanie i interpretację wyników, przegląd literatury, napisaniu manuskryptów, przeprowadzeniu cyklu publikacyjnego prac - udzielenie odpowiedzi na pytania recenzentów, wprowadzenie poprawek i przygotowanie wersji ostatecznej pracy.

W tym zakresie spełnione zostały wymagania stawiane rozprawom habilitacyjnym.

Tematyka badawcza publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe jest istotna ze względu na poszukiwanie możliwości ograniczania niekorzystnych następstw stosowania leków immunosupresyjnych po przeszczepach narządów. Rozszerzenie oceny uszkodzeń wątroby i nerek spowodowanych immunosupresją i próba wskazania mechanizmów ich powstawania w zakresie wpływu na procesy oksydacyjne, apoptozę i wybrane mikroelementy może w przyszłości umożliwić ustalenie nowatorskiego postępowania terapeutycznego. Ponadto, może dać podstawę do precyzowania doboru zestawów leków w zależności od predyspozycji odpowiedzi biorcy na terapię, ze szczególnym uwzględnieniem składu (niedoborów/nadmiaru) mikroelementów indywidualnie u każdego pacjenta. W tym zakresie jest to oryginalne spojrzenie na ustalanie schematów terapii celowanych na zmniejszenie ryzyka odrzucenia przeszczepu. Takie podejście wymaga dalszych dokładnych analiz, ale stanowi cenną zachętę do tworzenia innowacyjnych schematów diagnostyczno-terapeutycznych, a wyniki takich analiz mogą być szczególnie ważne w zakresie farmakoekonomicznych aspektów terapii. Publikacje włączone w skład osiągnięcia są spójne tematycznie.

W tym zakresie spełnione zostały wymagania stawiane rozprawom habilitacyjnym.

Stosowanie leków immunosupresyjnych w transplantologii jest bardzo dobrze opisane. Niestety terapia ta obarczona jest olbrzymim ryzykiem licznych działań niepożądanych z poważnymi konsekwencjami zdrowotnymi. Dostępne schematy łączenia leków mają udokumentowaną zasadność synergistycznego działania, ale mimo tego, wciąż możliwym niepowodzeniem terapii jest odrzucenie przeszczepianego narządu przez biorcę. Taki rezultat leczenia powoduje narażenie na olbrzymie ryzyko utraty życia, zdrowia oraz wysokie koszty nieefektywnego działania medycznego. Z wyżej wymienionych powodów poszukiwanie

przyczyn odrzucenia przeszczepu pomimo prawidłowo zastosowanych terapii immunosupresyjnych oraz możliwości wczesnego wskazania zagrożenia odrzucenia przeszczepu w tym modyfikacja doboru leków podawanych w określonych zestawach, są moim zdaniem bardzo istotnymi zagadnieniami w praktyce transplantologicznej. W osiągnięciu naukowym Habilitantka dokonała analizy wpływu leków immunosupresyjnych, z uwzględnieniem ich podziału według protokołów stosowanych klinicznie, na budowę morfologiczną, wybrane aspekty procesu apoptozy, parametry stresu oksydacyjnego oraz profil mikroelementów szczególnie istotnych w obszarze odpowiedzi antyoksydacyjnej w tkankach i narządach szczurów oraz ludzi. Zasadniczym celem badawczym Habilitantki było wykazanie zmian w tkankach i narządach wywołanych podaniem jednocześnie kilku leków immunosupresyjnych ujętych w protokołach szeroko stosowanych w klinice. Takie ujęcie celu badawczego pozwoliło na odzwierciedlenie realnych klinicznie sytuacji. Zakres osiągnięcia naukowego jest kontynuacją zainteresowań tematycznych ujętych w dysertacji doktorskiej i kolejnych badaniach, w których uczestniczy Habilitantka. Celami szczegółowymi publikacji stanowiącymi osiągnięcie naukowe, było:

- zbadanie wpływu leków immunosupresyjnych (zestawów preparatów) najczęściej stosowanych u pacjentów po przeszczepieniu nerki na apoptozę hepatocytów i parametry stresu oksydacyjnego wątroby szczurów (praca 1 i 2);
- zbadanie stężenia miedzi (Cu) i wanadu (V) w nerkach (osobno dla części korowej i rdzeniowej) pobranych od pacjentów po odrzuceniu przeszczepu oraz nerkach zmienionych nowotworowo a także analiza wpływu czynników biologicznych oraz środowiskowych na stężenia Cu i V (praca 3 i 4);
- ocena wpływu leków immunosupresyjnych na stężenia: żelaza (Fe), seleniu (Se), cynku (Zn) i Cu w surowicy oraz stężeń arsenu (As) i Se w erytrocytach krwi biorców nerki (praca 5 i 6);

Omówienie wyników badań ujętych w publikacjach poprzedza krótkie i bardzo ogólne wprowadzenie na temat leków immunosupresyjnych stosowanych w transplantologii. Habilitantka pobieżnie wskazała mechanizmy leków immunosupresyjnych i tylko te aspekty ich działań niepożądanych, które są przedmiotem badań w ramach publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe. Następnie krótko opisała rolę mikroelementów, których stężenie badała. W tej części dr Wilk wskazuje na zasadność badania zestawu leków immunosupresyjnych a nie jednego wybranego leku. Podkreśla również znaczenie badania stężenia mikroelementów w części korowej i rdzennej nerek odrzuconych i nerek usuniętych

z powodu procesu nowotworowego. Określiła w publikacjach nr 5 i 6 cel oznaczeń wybranych mikroelementów w surowicy i erytrocytach.

Materiał i zastosowane metody badawcze umożliwiły realizację postawionych celów.

Wykazała, że określone zestawy leków immunosupresyjnych warunkują odmienne działania w badanym zakresie. Zestawy zawierające takrolimus najsilniej indukują apoptozę hepatocytów szczurów (praca 1) i oksydację lipidów w wątrobie szczura zobrazowaną poprzez wzrost stężenia aldehydu malonowego (MDA) (praca 2). W zakresie wyników dotyczących oceny stężeń mikroelementów: odnotowano mniejsze stężenia Cu, V w korze i rdzeniu nerek odrzuconych mimo leczenia immunosupresyjnego (praca 3, 4), zestawy leków zawierające mykofenolan mofetylu spowodowały zwiększenie stężenia Cu i Fe, obniżenie Se w surowicy (praca 5) i w erytrocytach (praca 6) oraz wzrost stężenia As w erytrocytach pacjentów po przebytej transplantacji nerki (praca 6). Podsumowując osiągnięcie Habilitantka słusznie podkreśla, że rezultaty badań poszerzają wiedzę z zakresu hepato- i nefrotoksykologii, a także transplantologii w zakresie zmian wywoływanych przez leki immunosupresyjne w nerkach, wątrobie i we krwi. Podkreśla zasadność oznaczania stężeń wybranych mikroelementów celem wykrycia wczesnych niedoborów i uważność doboru zestawu leków zapobiegających odrzuceniu przeszczepu.

Osiągnięcie naukowe zawiera wyniki oryginalnych badań i stanowi znaczący wkład w rozwój dyscypliny nauki medyczne.

OCENA DOROBKU NAUKOWEGO

Dorobek naukowy dr A. Wilk **poza publikacjami włączonymi w skład osiągnięcia naukowego** obejmuje:

- 7 prac oryginalnych opublikowanych w czasopismach posiadających wskaźnik IF,
- 3 prace oryginalne opublikowane w czasopismach nieposiadających IF,
- 2 prace poglądowe opublikowane w czasopismach posiadających IF,
- 2 prace poglądowe opublikowane w czasopismach nieposiadających IF
- 2 rozdziały w podręcznikach,
- 15 streszczeń zjazdowych (w tym 1 ze zjazdu międzynarodowego).

Habilitantka deklaruje swój udział w tworzeniu tych publikacji w następującym zakresie: przygotowywania materiału do eksperymentów, wykonanie badań, przegląd literatury, analiza wyników i graficzne ich przedstawienie, udział w redagowaniu pracy. Punktacja ww. **dorobku wynosi: IF= 16,752, MNiSW = 465.** W siedmiu publikacjach Habilitantka jest pierwszym lub drugim autorem. Praca doktorska dr A. Wilk obejmowała ocenę stężeń kadmu, ołowiu i rtęci w patologicznie zmienionych nerkach człowieka. Po uzyskaniu stopnia

5/Coi

doktora nauk medycznych Habilitantka rozszerzyła swoje zainteresowania naukowe. Tematyka badań jest różnorodna ale najczęściej publikacji dotyczy oceny roli mikroelementów w indukcji patologii, działania leków immunosupresyjnych na wątrobę u ciężarnych szczuryc. W mojej ocenie dorobek nie jest imponujący. Umiejętne precyzowanie nowych zagadnień badawczych w tematyce narastającego zanieczyszczenia środowiska budzi uznanie. Wyniki jej badań wskazują na szerokie aspekty łączenia wpływu środowiska z intoksykacją ludzi.

Wszystkie aspekty zainteresowań Habilitantki prowadzone były we współpracy, co pozwala stwierdzić, iż dr A. Wilk nabyła doświadczenie do kierowania zespołami badawczymi.

Całkowity dorobek naukowy Dr Aleksandry Wilk stanowi łącznie **37** prac naukowych:

- **16 publikacji oryginalnych,**
- **4 publikacje pogładowe,**
- **2 rozdziały w podręcznikach**
- **15 streszczeń zjazdowych**

o łącznym współczynniku oddziaływania **IF = 29,917; liczbie 780 punktów MNiSW.** Według bazy Web of Science (Core Collection) w dniu 12 marca 2020r. **liczba cytowań publikacji** wynosiła **52**, a **Indeks Hirscha publikacji = 4.**

Kierowanie oraz udział w międzynarodowych i krajowych projektach badawczych

Habilitantka była kierownikiem projektu uczelnianego grantu (MB-431-45/11) „Kadm, ołów i rtęć w patologicznie zmienionych nerkach człowieka” w ramach Studium Doktoranckiego. Projekt został zakończony rozprawą doktorską i publikacją.

Uzyskane nagrody naukowe

Dr Aleksandra Wilk uzyskała nagrody za osiągnięcia naukowe przyznawane przez Rektora Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie w latach 2014, 2017 i 2018.

Inna działalność

W ramach konferencji naukowych wygłosiła cztery referaty o tematyce intoksykacji metalami ciężkimi i efektach działania długotrwałej terapii immunosupresyjnej na wątrobę. Dr Wilk brała czynny udział w kilkunastu konferencjach głównie krajowych. Habilitantka od 2015 roku jest członkiem Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików (PTHC). Jest współautorką 2 rozdziałów w podręcznikach. Była opiekunem 2 prac magisterskich i recenzentem 3 prac magisterskich. Jest promotorem pomocniczym przewodu doktorskiego „Wpływ preparatów zawierających śluz ślimaka na regenerację skóry z cechami fotostarzenia” mgr Justyny Wojnarowicz, przewód doktorski wszczęty na Wydziale Nauk o Zdrowiu Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Recenzowała prace

w ośmiu uznanych czasopismach o randze międzynarodowej. Odbyła szkolenia i ma wszystkie uprawnienia niezbędne do planowania i wykonywania eksperymentów na zwierzętach laboratoryjnych.

Reasumując, Habilitantka kierowała tylko jednym projektem realizowanym w ramach Studium Doktoranckiego co znacznie ogranicza ujawnienie jej możliwości organizowania warsztatu badawczego oraz umiejętności naukowca. Istotną aktywność naukową realizowała tylko w jednej uczelni i nie uczestniczyła również w żadnym stażu w instytucjach naukowych. Jednak umiejętnie nawiązała współpracę z kilkoma jednostkami w rodzimej uczelni oraz z Katedrą i Kliniką Chirurgii Ogólnej i Transplantologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Uważam, że dorobek naukowy spełnia częściowo wymogi ustawy o stopniach i tytule naukowym.

OCENA DZIAŁALNOŚCI DYDAKTYCZNEJ, ORGANIZACYJNEJ

I POPULARYZATORSKIEJ

Habilitantka ma uprawnienia pedagogiczne. Prowadzi kształcenie w ramach przedmiotu histologia, cytofizjologia i embriologia na Wydziale Lekarskim kierunku lekarski i lekarsko – dentystyczny również w języku angielskim oraz przedmiot histologia na kierunkach: analityka medyczna i biotechnologia. Prowadziła również ćwiczenia, opracowała materiały szkoleniowe zgodnie z zasadą równości szans i niedyskryminacji oraz przeprowadziła zajęcia obejmujące sposoby i metody rozbudzenia w młodzieży ciekawości, kreatywności i chęci pogłębiania wiedzy w ramach projektu „Dziecięcy Uniwersytet Medyczny Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie” w latach 2017, 2018, 2019, 2020. Brała udział w szkoleniu dla dydaktyków prowadzących zajęcia w języku angielskim, który zakończyła uzyskaniem certyfikatu w 2019 roku. Była pomysłodawczynią zmodyfikowania i unowocześnienia nauczania przedmiotu histologia poprzez wprowadzenie systemu umożliwiającego oglądanie preparatów histologicznych w formie cyfrowej. Sama stworzyła bazę histologicznych preparatów cyfrowych. Uzyskała fundusze z Senackiej Komisji ds. Dydaktyki PUM, które umożliwiły zrealizowanie projektu i wyposażenie sali ćwiczeń w niezbędny sprzęt w postaci komputerów i monitorów dla każdego studenta. Nawiązała i koordynowała współpracę z Zakładem Przetwarzania Sygnałów i Technologii Mobilnych ZUT celem instalacji programu *Itest* umożliwiającego sprawdzenie wiedzy studenta (wejściówka, kolokwium, egzamin końcowy) w formie on-line oraz z Działem Informatyki PUM. Za działalność organizacyjną na rzecz rozwoju Uczelni za rok 2018/2019

otrzymała nagrodę Rektora Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.
W latach 2017, 2018, 2019 brała udział w Zachodniopomorskim Festiwalu Nauki.


Działalność dydaktyczną, organizacyjną i popularyzatorską Habilitantki oceniam jako znaczącą i spełniającą wymogi ustawy o stopniach i tytule naukowym.

WNIOSEK KOŃCOWY

Osiągnięcie naukowe dr Aleksandry Wilk oceniam pozytywnie. Zbiór sześciu publikacji jako podstawa osiągnięcia naukowego zawiera treści i rezultaty badań, sugerujących nowe spojrzenie na diagnostykę i dobór leków immunosupresyjnych w transplantologii. Wyniki badań uzyskanych w ramach osiągnięcia naukowego mogą przyczynić się do rozszerzenia diagnostyki u biocy narządu i dalszych wnikliwych badań celem indywidualizacji doboru najbardziej efektywnego zestawu leków immunosupresyjnych przeciwdziałających odrzuceniu przeszczepu.

Po zapoznaniu się z autoreferatem, pracami naukowymi stanowiącymi osiągnięcie naukowe, informacją o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki, a także wykazem publikacji, analizą bibliometryczną dorobku naukowego, uważam, że zostały spełnione przez Habilitantkę **wymogi** ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2018r. poz. 1668).

Przedkładam Radzie Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie wniosek o dopuszczenie dr n. med. Aleksandry Wilk do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.


Prof. dr hab. n. med. Halina Car