WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Zakład Immunologii
Centrum Biostruktury

ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel.: 0-22-599-21-99, fax: 0-22-599-21-94
e-mail: immunologia@wum.edu.pl
www.wum.edu.pl/immunologia

Warszawa, 2017-03-27

Ocena dorobku naukowego dr n. med. Idy Franiak-Pietryga w związku z prowadzonym postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego

Pani dr Ida Franiak-Pietryga jest absolwentką Wydziału Farmaceutycznego, Akademii Medycznej w Łodzi z 1999 roku. Stopień doktora nauk biologicznych uzyskała w 2003 roku w dyscyplinie biofizyka nadany uchwałą Rady Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego. W latach 2007-2010 pracowała na stanowisku adiunkta w Zakładzie Biochemii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, a od 2012 jest asystentką w Pracowni Immunologii Klinicznej, Transplantacyjnej i Genetyki w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym im. M. Kopernika w Łodzi. Jednocześnie, od 2013 jest starszym specjalistą ds. naukowo-technicznych w Katedrze Genetyki Klinicznej i Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Nie odbyła stażu podoktorskiego za granicą.

Ocena osiągnięcia naukowego

Przedstawionym do oceny osiągnięciem naukowym Pani dr Idy Franiak-Pietryga jest cykl prac pod tytułem: „Wpływ wybranych leków i nanocząsteczek na mechanizm apoptozy w limfocytach białaczkowych przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL)". Cykl ten obejmuje 4 artykuły naukowe opublikowane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym oraz jeden rozdział w książce. Impact Factor publikacji stanowiących cykl będący osiągnięciem naukowym wynosi nieco ponad 12. Prace te były cytowane 13 razy (wg Web of Science, core collection), z tym, że jedynie 3 spośród tych cytowań to cytowania w pracach, których autorzy nie byli współautorami prac stanowiących jednotematyczny cykl będący przedmiotem niniejszej oceny.

W **publikacji 1** (Franiak-Pietryga I, Sałagacka A, Maciejewski H, Błoński JZ, Borowiec M, Mirowski M, Robak T, Korycka-Wołowiec A. Apoptotic gene expression under influence of fludarabine and cladribine in chronic lymphocytic leukemia-microarray study. Pharmacol Rep. 2012;64:412-20) Pani dr Franiak-Pietryga przedstawia porównanie profilów ekspresji genów w komórkach białaczkowych inkubowanych z kladrybiną (2-CdA) bądź fludarabiną (FA). W autoreferacie Pani dr Franiak-Pietryga opisuje, iż „Wśród klinicystów [...] trwają spory nad wyższością jednej substancji nad drugą" oraz stwierdza, że „Wyniki badań miały na celu zakończenie sporu w świecie naukowo-lekarskim poprzez pokazanie różnic w ekspresji genów apoptotycznych, na które obie substancje działają". Aby rozstrzygnąć ten spór Pani dr Franiak-Pietryga porównała ekspresję genów kodujących białka uczestniczące w procesie apoptozy przy użyciu macierzy TaqMan®_Low Density Array Human Apoptosis Panel. Abstrahując od nierealnie przedstawionego celu badań (porównanie profilu ekspresji genów w komórkach od kilku chorych nie może wykazać wyższości jednego leku nad drugim), to również interpretacja tych wyników jest wątpliwa. Pani dr Franiak-Pietryga stwierdza: „Na podstawie uzyskanych wyników można zakładać, że FA silniej pobudza wewnętrzny szlak apoptozy do aktywacji kaspaz, podczas gdy 2-CdA silniej indukuje apoptozę poprzez aktywację receptorów śmierci...". W publikacji w ogóle nie była badana aktywacja tych szlaków. Nie badano również, czy 2-CdA bądź FA indukują apoptozę. Związek między śmiercią w procesie apoptozy a zmianami w profilu ekspresji genów jest czysto opisową obserwacją, która jeśli nie jest zweryfikowana czynnościowo ma niewielkie znaczenie odkrywcze. Jeśli w pracy analizowany jest materiał 10 chorych to wynik podsumowujący analizę powinien przedstawiać co najmniej zakres wartości pomiarów, natomiast w pracy podany jest jeden wynik i brakuje nawet informacji, czy jest to średnia,

mediana, czy inny parametr. Wnioski z pracy nie znajdują zatem pokrycia w uzyskanych danych doświadczalnych.

W **publikacji 2** (Franiak-Pietryga I, Maciejewski H, Wolowiec D, Salagacka A, Blonski JZ, Janus A, Kotkowska A, Wawrzyniak E, Ghia P, Mirowski M, Robak T, Korycka-Wolowiec A. Changes in the apoptotic gene expression profile in CLL patients treated with rituximab combined with cladribine and cyclophosphamide-preliminary results. Leuk Res. 2012 Sep;36:1134-40) Pani dr Franiak-Pietryga postanowiła sprawdzić wpływ różnych schematów leczenia białaczki na zmiany w profilach ekspresji genów kodujących białka uczestniczące w procesie apoptozy. W pracy tej zamierzała poszerzyć badania z publikacji 1 (cytat z publikacji: „In our previous study, we had compared the in vitro influence of fludarabine or cladribine on the apoptotic GEP [12 – to cytowanie odnosi się do publikacji 1]. We then intended to extend that study by testing the influence ex vivo of the most widely used protocol, RCC, on the GEP of CLL lymphocytes"). Niemniej wyniki przedstawione w publikacji 2 nie są rozszerzeniem publikacji 1, bo badaniem objęty jest zupełnie inny materiał biologiczny, inny jest cel tych badań, a jedynym wspólnym elementem tych prac jest wykorzystanie takiego samego komercyjnego zestawu macierzowego. W omówieniu wyników prac (załącznik 3a) podana jest informacja, że badaniem objęto 37 chorych. Jednak w publikacji 2 przedstawione są wyniki z badania materiału pobranego jedynie od 10 chorych. Chorych podzielono na dwie grupy – w jednej byli chorzy z mutacją genu *IGHV*, a w drugiej bez mutacji. Nie przedstawiono racjonalnych argumentów wyjaśniających dlaczego wyniki uzyskane z analizy materiału uzyskanego od chorego bez mutacji *IGHV* włączono do grupy z mutacją *IGHV*. Biorąc pod uwagę, że wynikiem tej pracy jest pokazanie jedynie profilów ekspresji genów, trudno doszukać się istotnego znaczenia uzyskanych wyników.

Publikacja 3 według wykazu w załączniku 3a to rozdział w książce zatytułowany „New and repositioning approaches to the treatment of chronic lymphocytic leukemia". W opisie osiągnięcia (załącznik 3a, pkt. C) publikacja 3 odnosi się jednak do badań z nanocząsteczkami, które jak można wywnioskować z załączonej dokumentacji są publikacjami 4 i 5.

W **publikacji 4** (Franiak-Pietryga I, Ziółkowska E, Ziemba B, Appelhans D, Voit B, Szewczyk M, Góra-Tybor J, Robak T, Klajnert B, Bryszewska M. The influence of maltotriose-modified poly(propylene imine) dendrimers on the chronic lymphocytic leukemia cells in vitro: dense shell G4 PPI. Mol Pharm. 2013 Jun 3;10:2490-501) oraz w **publikacji 5** (Franiak-Pietryga I, Ziółkowska E, Ziemba B, Appelhans D, Maciejewski H, Voit B, Kaczmarek A, Robak T, Klajnert-Maculewicz B, Cebula-Obrzut B, Smolewski P, Borowiec M, Bryszewska M. Glycodendrimer PPI as a Potential Drug in Chronic Lymphocytic Leukaemia. The Influence of Glycodendrimer on Apoptosis in In Vitro B-CLL Cells Defined by Microarrays. Anticancer Agents Med Chem. 2017;17:102-114.), które opisane są razem, przedstawione zostały wyniki dotyczące działania dendrymerów PPI-G4-DS/OS-Mal-III na komórki białaczkowe. Do oceny apoptozy w komórkach nowotworowych (przewlekła białaczka limfocytowa) wykorzystano analizę cytometryczną po wybarwieniu komórek jodkiem propidyny i aneksyną V. Ponadto mierzono zmianę potencjału mitochondrialnego przy użyciu sondy fluorescencyjnej (Mito Tracker Red). Zaobserwowano, że dendrymery indukują apoptozę i zmieniają profil ekspresji genów związanych z procesem apoptozy. Pani dr Ida Franiak-Pietryga błędnie interpretuje niektóre wyniki. Pisze na przykład, że „Dendrymery [...] hamują w niewielkim stopniu proliferację normalnych limfocytów". W żadnej z publikacji nie badana była proliferacja limfocytów. Z analizy ekspresji genów wynika, że pod wpływem dendrymerów zmienia się „ekspresja genów ze szlaków sygnałowych: BCR, AKT, WNT, NF-kb, TNF, co zwiększa możliwość zastosowania tych nanocząsteczek w terapii celowanej i spersonalizowanej". Tak plejotropowe działanie wskazuje jednak na coś zupełnie odwrotnego – terapia celowana z założenia bowiem dotyczy selektywnego blokowania określonego celu terapeutycznego.

Podsumowując, opublikowanie wyników badań w czasopismach o zasięgu międzynarodowym jest osiągnięciem naukowym. Niektóre wnioski wyciągane przez kandydatkę do stopnia doktora habilitowanego nie znajdują potwierdzenia w danych doświadczalnych które przedstawia. Interpretacja niektórych wyników badań budzi wątpliwości. W pierwszych dwóch pracach nie badano żadnych mechanizmów związanych z apoptozą, a to miało być tytułem osiągnięcia naukowego. W opisie osiągniecia znajdują się rażące błędy merytoryczne – na przykład Pani dr Ida Franiak-Pietryga stwierdza, że w krwinkach białych jest naturalnie uszkodzony mechanizm apoptozy co powoduje białaczkę.

Ocena działalności naukowej

Pani dr Ida Franiak-Pietryga jest autorką bądź współautorką 25 artykułów naukowych lub rozdziałów w podręcznikach. Pierwszą autorką jest w 13 artykułach. Łączna liczba cytowań publikacji Pani dr Idy Franiak-Pietryga wynosi 129, a indeks Hirscha wynosi 6 (wg Web of Science, core collection). Pani dr Ida Franiak-Pietryga była kierownikiem 1 grantu naukowego przyznanego w wyniku konkursu, przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, realizowanego w latach 2007-2010 (POL-POSTDOC III). Jest wymieniona wśród współwynalazców 3 krajowych bądź międzynarodowych zgłoszeń patentowych. Biorąc pod uwagę, że od ukończenia studiów Pani dr Ida Franiak-Pietryga jest pracownikiem naukowym z 17-letnim stażem pracy należy stwierdzić, że jest to skromny dorobek naukowy. Szczególnie brakuje publikacji w wiodących czasopismach naukowych. Publikacje Pani dr Idy Franiak-Pietryga są rzadko cytowane przez innych badaczy.

Wniosek końcowy:

Reasumując stwierdzam, że cykl prac pod tytułem: „Wpływ wybranych leków i nanocząsteczek na mechanizm apoptozy w limfocytach białaczkowych przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL)" jest osiągnięciem naukowym. Dorobek naukowy Pani dr Idy Franiak-Pietryga świadczy o tym, że wykazuje się aktywnością naukową. W związku z tym Kandydatka spełnia kryteria określone w ustawie o stopniach i tytule naukowym z dnia 14 marca 2003 roku (Dz. U. z 2003 roku, nr 65, poz. 595, z późn. zm., w tym zmianami z 2011 roku, Dz. U. z 2011 roku, nr 84, poz. 455). W związku z tym wnoszę o podjęcie dalszych kroków w celu uzyskania stopnia doktora habilitowanego przez Panią dr Idę Franiak-Pietryga.

KIEROWNIK
Zakładu Immunologii
prof. dr hab. med. Jakub Gołąb