Dr hab. n. med. Beata Zalewska-Szewczyk
Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Ul. Sporna 36/50, Łódź,
Tel. +42 6177791
beata.zalewska-szewczyk@umed.lodz.pl

Ocena dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego
dr nauk biologicznych Idy Franiak – Pietrygi
w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Rada Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi powierzyła mi rolę recenzenta dotychczasowego dorobku naukowego Pani dr n. biol. Idy Franiak-Pietrygi w związku z Jej staraniami o uzyskanie tytułu naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych, w dyscyplinie biologia medyczna.

Ocenę dorobku dr nauk biologicznych Idy Franiak – Pietrygi przygotowałam w oparciu o przesłane materiały w postaci:

- autoreferatu w języku polskim i angielskim w którym przedstawiono i scharakteryzowano rozwój kariery naukowej przed i po uzyskaniu stopnia naukowego doktora,
- wykazu opublikowanych prac naukowych oraz informacji o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki (w j. polskim i angielskim),
- tekstów publikacji stanowiących monotematyczny cykl prac wskazanych jako osiągnięcie naukowe stanowiące podstawę postępowania habilitacyjnego,
- oświadczeń współautorów prac stanowiących podstawę postępowania habilitacyjnego,
- spisu wszystkich publikacji naukowych,
- analizy bibliometrycznej publikacji przygotowanej przez Bibliotekę Główną UM w Łodzi

Przebieg pracy zawodowej/informacje o Kandydatce

Pani dr n. biol. Ida Franiak – Pietryga jest absolwentką Oddziału Analityki Medycznej Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Łodzi (obecnie Uniwersytet Medyczny), na którym w 1999 roku uzyskała tytuł magistra analityki medycznej na podstawie pracy magisterskiej wykonanej pod opieką Pana Prof. dr hab. med. Andrzeja Żebrowskiego, zatytułowanej „Dobór dawcy i biorcy a niektóre zjawiska immunologiczne występujące u ludzi po przeszczepie nerek". Należy zwrócić uwagę, że tematyka pracy magisterskiej habilitantki wynikała z Jej pracy w Studenckim Kole Naukowym Immunologii Kardiologicznej i Transplantacyjnej i wskazywała na zainteresowanie Habilitantki działalnością naukową już w okresie studiów. Dalsze badania naukowe Pani dr Franiak – Pietryga prowadziła w ramach Stacjonarnego Studium Doktoranckiego Biofizyczno-Biochemicznego na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Medycznego pod kierunkiem pani Prof. Marii Koter-Michalak, prowadziła wtedy również zajęcia dydaktyczne z biofizyki dla studentów Wydziału Biologii i Ochrony środowiska Uniwersytetu Łódzkiego. Studia doktoranckie zostały uwieńczone w 2003 roku pracą doktorską pt. „Zmiany

właściwości błon erytrocytarnych ludzi chorych na hipercholesterolemię typu II leczonych statynami". Po uzyskaniu tytułu naukowego doktora kontynuowała badania naukowe w zakresie dyslipidemii, współpracując z Katedrą Biofizyki Skażeń Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego, Kliniką Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz Kliniką Ginekologii i Chorób Menopauzy Instytutu Pomnika Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi. Efektem tej działalności stały się kolejne publikacje dotyczące działania leków hipolipemizujących u kobiet otyłych oraz u kobiet w okresie menopauzy. W 2007 została zatrudniona na stanowisku adiunkta w Zakładzie Biochemii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, gdzie realizowała projekt badawczy POL-POSTDOC III pt. „Ocena mechanizmów apoptozy komórek białaczkowych u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową leczonych kladrybiną w skojarzeniu z rituksymabem i innymi lekami przeciwbiałaczkowymi". Jednocześnie uzyskała prawo wykonywania zawodu diagnosty laboratoryjnego. Od 2011 roku jest asystentem w Pracowni Immunologii Klinicznej, Transplantacyjnej i Genetyki w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym im. M. Kopernika w Łodzi, a równolegle od 2012 roku pracuje jako starszy specjalista ds. naukowo-technicznych w Katedrze Genetyki Klinicznej i Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, rozwijając swoje zainteresowania naukowe w dziedzinie immunologii, biologii molekularnej i genetyki medycznej. Nadal współpracuje naukowo z Kliniką Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz Katedrą Biofizyki Ogólnej Uniwersytetu Łódzkiego.

Ocena osiągniecia naukowego wskazanego jako podstawa habilitacji

Jako podstawa postępowania habilitacyjnego Pani Doktor Idy Franiak – Pietrygi wskazany został cykl czterech prac oryginalnych opublikowanych w latach 2012-2016 w czasopismach o zasięgu międzynarodowym oraz jednego rozdziału w anglojęzycznej publikacji książkowej, wydanego przez Nova Science Publishers, INC, New York, USA w 2016 roku. Wspólny tytuł osiągnięcia naukowego to „Wpływ wybranych leków i nanocząsteczek na mechanizm apoptozy w limfocytach białaczkowych przewlekłej białaczki limfatycznej (PBL)". We wszystkich tych publikacjach Habilitantka jest pierwszym autorem. Łączny współczynnik oddziaływania (IF) tych publikacji wynosi 12,238, a łączna liczba punktów MNiSW 125. Ocena wkładu Habilitantki przedstawiona przez innych współautorów potwierdza Jej istotną rolę w powstaniu tych prac. Podsumowując, przedstawione w tych publikacjach treści dotyczą wspólnego zagadnienia przewlekłej białaczki limfocytowej, a w szczególności mechanizmu apoptozy komórek białaczkowych i czynników na nią wpływających, w tym udziału genów i wybranych leków przeciwbiałaczkowych. W **publikacji 1** skoncentrowała się na zagadnieniu ekspresji genów, których produkty białkowe są zaangażowane w procesy apoptozy pod wpływem dwóch podstawowych leków stosowanych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Założeniem pracy była znana wiedza, ze za kontrolę mitochondrialnych szlaków apoptotycznych odpowiada równowaga pomiędzy białkami antyapoptotycznymi i proapoptotycznymi, przy czym wiadomo, że wyższy stosunek ekspresji białek antyapoptotycznych do proapoptotycznych w PBL koreluje z progresją choroby, a także ma znaczenie dla wyników przeżycia i odpowiedzi na leczenie analogami nukleozydów purynowych. Wobec tego Habilitantka uznała za prawdopodobne, że w procesie apoptozy mogą również mieć znaczenie mechanizmy genetyczne. Jako metodę badawczą wybrała ocenę ekspresji genów z użyciem mikromacierzy w hodowlach komórkowych komórek PBL uzyskanych od pacjentów w chwili rozpoznania, przed i po inkubacji z fludarabiną i 2-chlorodeoksyadenozyną. Należy podkreślić, że technologia z użyciem mikromacierzy jest jednym z najbardziej innowacyjnych narzędzi służących do badania ekspresji genów. Habilitantka wyznaczyła grupę 93 genów, których ekspresja różniła

się między komórkami PBL a próbkami kontrolnymi oraz analizowała zmiany w ich ekspresji po inkubacji wymienionymi pochodnymi nukleozydów purynowych. Zanotowała zmniejszenie ekspresji 27 spośród wybranych genów, w tym w przypadku 4 genów (BAK1, BAX, FAS i BBC3) odnotowano 20-krotny lub większy spadek ekspresji. Zaobserwowała także różnice w ekspresji genów w zależności od zastosowanego leku. W podsumowaniu swojej pracy Habilitantka wysunęła ostrożną hipotezę, że być może FA najczęściej wywołuje apoptozę w mechanizmie aktywacji kaspaz, natomiast 2-CdA indukuje apoptozę poprzez aktywację receptora FAS, wskazała jednak na konieczność przeprowadzenia dalszych eksperymentów w tym zakresie. Należy podkreślić, że było to pierwsze doniesienie na świecie, wskazujące na wpływ PNA na ekspresję genów komórek PBL. **Publikacja 2** była logiczną kontynuacją poprzedniej i koncentrowała się na ocenie zmiany ekspresji genów komórek PBL po zastosowanie chemioterapii skojarzonej. Badania zostały przeprowadzone metodą ex vivo. Habilitantka wykazała, że zastosowanie skojarzonej chemioterapii u pacjentów skutkuje wzrostem ekspresji genów proapoptotycznych, dodatkowo zanotowała związek między stopniem ekspresji tych genów o obecnością zmutowanej formy genu IGHV, silnego, niezależnego czynnika prognostycznego w PBL. Z pracy wypływa wniosek, że cytostatyki stosowane w leczeniu PBL są zdolne do wywołania apoptozy komórek PBL nie tylko poprzez interferencję ze strukturą DNA, ale także poprzez wpływ na ekspresję genów proapoptotycznych. Wyższa ekspresja genów proapoptotycznych u pacjentów ze zmutowaną formą genu IGHV może przynajmniej częściowo wyjaśniać prognostyczne znaczenie tego genu.

W **publikacji 3**, stanowiącej rozdział książki pt. Chronic Lymphocytic Leukemia: Diagnosis, Treatment Options and Prognosis, wydanej drukiem przez wydawnictwo Nova Science Publisher, Inc, New York, USA Habilitantka dokonała wyczerpującego opisu aktualnych i potencjalnych nowoczesnych opcji terapeutycznych PBL, zwracając również uwagę na możliwe nowe zastosowanie terapeutyczne nanocząsteczek, używanych dotychczas jako adiuwanty. Rozdział ten stanowi obszerne opracowanie aktualnej wiedzy na temat nowatorskich metod terapeutycznych PBL.

W **publikacji 4** Habilitantka ponownie nawiązała do zagadnienia mechanizmów apoptozy komórek PBL, a dokładniej do wpływu nanocząsteczek o rozgałęzionej strukturze, tzw. dendrymerów na apoptozę komórek białaczkowych. Cząsteczki te były dotychczas wykorzystywane jako nośniki leków, wykazano jednak, że są one zdolne do wywołania apoptozy komórek białaczkowych przy jednoczesnym braku wpływu na krwinki zdrowe. Habilitantka wykazała, że całkowicie i częściowo opłaszczone maltotriozą dendrymery indukują apoptozę komórek PBL w hodowli in vitro, a odsetek komórek ulegających apoptozie zwiększa się wraz ze wzrostem stężenia dendrymeru. Jednocześnie wykazała, że modyfikacja powierzchni dendrymeru PPI-G4 poprzez dodanie maltotriozy zmniejsza jego toksyczność przy zachowaniu działania proapoptotycznego, przede wszystkim w komórkach nowotworowych. W **publikacji 5** Autorka pogłębiła badania nad wpływem dendrymerów na procesy apoptozy komórek PBL, także w skojarzeniu z fludarabiną i rytuksimabem. Wykorzystała w tym celu metodę oceny obniżenia potencjału mitochondrialnego. Potwierdziła, że odsetek komórek apoptotycznych zależy od stężenia dendrymeru. Wykazała, że wspólna inkubacja komórek PBL w roztworze dendrymeru i fludarabiny oraz dendrymeru i rytuksymabu pozwala uzyskać także większy odsetek komórek apoptotycznych. Wykazała, że częściowo opłaszczony maltotriozą dendrymer PPI-G4-OS-Mal-III wykazuje większą skuteczność in vitro, niż fludarabina. Praca ta może stanowić przełom w leczeniu opornych na dotychczasowe opcje terapeutyczne postaci PBL i otwiera pole do dalszych badań nad zastosowaniem tych nanocząsteczek w terapii PBL. Dodatkowym argumentem za tym

przemawiającym jest wykazany przez Habilitantkę brak niekorzystnego wpływu dendrymerów na prawidłowe krwinki. W publikacji tej udowodniła również korzystne zmiany profilu ekspresji genów biorących udział w procesach apoptozy komórek PBL pod wpływem dendrymerów.

Uzyskane przez Habilitantkę nowatorskie wnioski z publikacji przedstawionych jako osiągnięcie naukowe niewątpliwie poszerzają wiedzę na temat nowych możliwości terapeutycznych PBL. Należy również podkreślić niewątpliwe praktyczne znaczenie kliniczne Jej badań.

Ocena pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych, nie wchodzących w skład osiągniecia naukowego (publikacje, referaty, udział w projektach naukowych, staże i szkolenia, nagrody)

Podana w analizie bibliometrycznej, przygotowanej przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego w Łodzi łączna punktacja całego dorobu naukowego, włącznie z pracami stanowiącymi osiągnięcie naukowe wynosi IF 32,694, MNiSW 349,5, liczba cytowań 117 i indeks Hircha 6 wg bazy ISI Web of Science, liczba cytowań 142 i indeks Hirscha 6 wg bazy Scopus. Na prace, w których Habilitantka jest pierwszym autorem przypada IF 25,252 oraz MNiSW 279. Oprócz prac wybranych jako osiągnięcie naukowe, będących podstawą do wszczęcia przewodu habilitacyjnego (IF 12,238, MNiSW 125) dr n. biol. Ida Franiak Pietryga ma w swoim dorobku także 19 oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych, w tym 9 opublikowanych w czasopismach z IF. Należy zaznaczyć, że w przedstawionym Autoreferacie w spisie publikacji po uzyskaniu stopnia doktora, nie włączonych do cyklu habilitacyjnego (str. 20-22) Habilitantka omyłkowo wymieniła tytuły prac, zaliczonych do osiągnięcia naukowego. Omyłka ta wynikała zapewne z błędu edytorskiego, wymaga jednak sprostowania. Dorobek naukowy Habilitantki jest znaczący i potwierdza Jej dużą aktywność naukową. Można w nim wyróżnić kilka obszarów zainteresowań. Na początku drogi naukowej kierowała swoje zainteresowania na zagadnienia płynności błon komórkowych erytrocytów stanach chorobowych i pod wpływem leków hipolipemizujących. Kolejnym poruszanym przez Habilitantkę zagadnieniem są badania nad zjawiskiem apoptozy komórek białaczkowych, a w szczególności nad zmiennością genów, których produkty uczestniczą w apoptozie komórek PBL. W tym zakresie badania naukowe Habilitantki mają wymiar pionierski. Niewątpliwie również nowatorski charakter wykazują badania dotyczące zastosowania nanocząsteczek w leczeniu PBL. Stanowiły one podstawę do kilku publikacji, nie zaliczonych do osiągnięcia naukowego.

Pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze

Habilitantka czynnie uczestniczyła w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych, jest autorem i współautorem 15 doniesień zjazdowych. Brała udział w trzech finansowanych projektach badawczych, w tym w dwóch realizowanych na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi (kierownik projektu, współwykonawca) oraz w jednym, realizowanym na Uniwersytecie Łódzkim (pomysłodawca i główny wykonawca projektu). Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka, Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych, European Research Initiative on CLL (ERIC), Stowarzyszenia TOP500 Innovators oraz Polsko-Amerykańskiej Rady Innowacji (PLUS-IP). Jest recenzentem artykułów dla czasopism medycznych o zasięgu międzynarodowym. Ma w swoim dorobku liczne nagrody i wyróżnienia, jak m. in. Złoty Medal – nagroda dla zespołu badawczego na 112 Międzynarodowych Targach Wynalazczości

„Concours Lepine" w Paryżu w roku 2013, pierwsze miejsce w III edycji Konkursu InnoTechAkademia – od pomysłu do komercjalizacji w 2014 roku, wyróżnienie w konkursie „Łódzka Eureka" przyznane przez Radę ds. Szkolnictwa Wyższego i Nauki przy Prezydencie Miasta Łodzi w 2014 roku. Uczestniczyła w licznych kusach i szkoleniach, doskonaląc swoje umiejętności zawodowe, zwłaszcza w zakresie biologii molekularnej i genetyki. W 2015 roku jako Laureatka Konkursu Top500 Innovators pod patronatem Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego uzyskała dwumiesięczny staż na Uniwersytecia w Berkeley w Kalifornii, a obecnie uzyskała 9-miesięczne stypendium Fulbright Senior Award w Moores Cancer Center na Uniwersytecie Kalifornijskim w San Diego, gdzie realizuje swój własny projekt badawczy.

Imponującym osiągnięciem Habilitantki są uzyskane patenty – dwa międzynarodowe i trzy polskie, dotyczące zastosowania glikodendrymerów.

Podsumowując zawodową, naukową i organizacyjną działalność Pani dr n. biol. Idy Franiak-Pietrygi stwierdzam, że wykazuje się Ona dużą aktywnością naukową i samodzielnością w planowaniu badań i ich realizacji. Jest niekwestionowanym międzynarodowym ekspertem w zakresie zastosowania nanocząsteczek w leczeniu przewlekłej białaczki limfatycznej. Wartość poznawcza i praktyczna prac stanowiących osiągnięcie naukowe Habilitantki, jak i Jej pozostały dorobek spełniają wymogi Ustawy o Stopniach i Tytule Naukowym, zwracam się zatem do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenie dr. n. biol. Idy Franiak-Pietrygi do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Dr hab. med. Beata Zalewska-Szewczyk

Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii UM w Łodzi

dr hab. n. med.
Beata Zalewska-Szewczyk
specjalista pediatrii
onkologii i hematologii dziecięcej