

Prof. hab. n. med. Andrzej Szutowicz

Profesor emerytowany

Adres do korespondencji: Katedra Biochemii Klinicznej Zakład Medycyny Laboratoryjnej
Gdański Uniwersytet Medyczny ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

tel. 58 349 1771/27 70, kom 604 460 049

email: aszut@gumed.edu.pl

Ocena dorobku naukowego oraz istotnej aktywności naukowej w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego doktor nauk medycznych Agnieszki Śliwińskiej

Oceny dokonano na zlecenie Dziekan Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi na podstawie załączników: autoreferatu, wykazu publikacji naukowych, informacji o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki oraz szczegółowego zestawienia osiągnięć naukowych

Dr Agnieszka Śliwińska jest absolwentką Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytetu Łódzkiego, który ukończyła w 2004 r. uzyskując tytuł magistra biologii. W 2008r. obroniła pracę doktorską i uzyskała tytuł dr n. med. w zakresie biologii medycznej na podstawie rozprawy: „Wpływ gliklazu na uszkodzenia i naprawę DNA w limfocytach prawidłowych, osób chorych na cukrzycę typu 2 i komórkach nowotworowych (β -TC-6 i PANC-1)” pod kierownictwem prof. dr hab. Józefa Drzewoskiego, na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (UMŁ). Od 2006 do 2009 r. dr Śliwińska pracowała w UMŁ na stanowisku starszego referenta technicznego, a potem kolejno na stanowiskach asystenta i adiunkta. Od grudnia 2017 jako adiunkt pełni funkcje p.o. kierownika Zakładu Biochemii Kwasów Nukleinowych, Katedry Genetyki Klinicznej i Laboratoryjnej na Wydziale Lekarskim UMŁ.

Dr Chojnowska jest współautorem 20 prac doświadczalnych z łącznym „impact factor” wynoszącym wg Journal Citation Reports **47.09**; oraz 10 prac pogładowych w tym 5 z IF wynoszącym **14.08 (całkowity dorobek 61.17)**. W 12 publikacjach kandydatka jest pierwszym, a w 4 drugim autorem. 26 doniesień konferencyjnych (12 krajowych, 14 zagranicznych) oraz rozdział w książce należy traktować jako wartościowe uzupełnienie dorobku. Wg. Core Collection prace kandydatki były cytowane 278 razy przy indeksie H wynoszącym 10. Jest to dobry poziom na tym etapie rozwoju naukowego. Nie podano liczby auto-cytowań.

Tematyka znacznej części prac wchodzących w skład dorobku naukowego Kandydatki, łącznie z ocenianą rozprawą habilitacyjną dotyczy różnych, molekularnych/genetycznych, wolnorodnikowych mechanizmów uszkodzeń komórek i tkanek w przebiegu cukrzycy typu 2, oraz ich ewentualnego związku z rozwojem chorób nowotworowych. Badane były również modyfikujące działania na te procesy leków przeciwcukrzycowych i oraz leków i związków cytotoksycznych i cytoprotekcyjnych.

Świadczy to o dyscyplinie kandydatki w prowadzeniu prac badawczych, co można tłumaczyć chęcią ugruntowania wiedzy dotyczącej zintegrowanego zależnego od wieku modelu degeneracji komórek w przebiegu wymienionych chorób.

Ocena osiągnięcia naukowego.

W skład osiągnięcia habilitacyjnego „**Molekularne aspekty relacji cukrzyca typu 2 - nowotwory**” wchodzi: 1 praca pogładowa (IF 1.367) i 4 oryginalne (IF 9.473). Łączny IF tych prac wynosi **10.84**. W trzech pracach doświadczalnych dr Śliwińska jest pierwszym, a w jednej drugim autorem. W pracy pogładowej jest ona trzecim autorem. Swoją udział w ich powstaniu szacuje na 40-70%. Świadczy to o istotnym udziale autorki w powstaniu tego osiągnięcia naukowego. Udział ten potwierdzają współautorzy. Wskaźniki te spełniają formalne wymagania stawiane rozprawom habilitacyjnym.

Dwie prace (H1, 2) o charakterze podstawowego badania klinicznego weryfikują hipotezę o roli oksydacyjnych uszkodzeń DNA jako wspólnego mechanizmu uszkodzeń komórek w cukrzycy typu 2 i rakach jelita grubego. Do oryginalnych obserwacji można tutaj zaliczyć odkrycie w limfocytach pacjentów addytywnego wpływu cukrzycy typu 2 współistniejącej z rakiem jelita grubego na zwiększony poziom endogennych uszkodzeń ich DNA (H1). DNA limfocytów osób z cukrzycą, nowotworem jelita grubego i z obu chorobami było również bardziej wrażliwe na uszkodzenia przez egzogenny nadtlenek wodoru. W tych przypadkach dochodziło do upośledzenia naprawy DNA w limfocytach cukrzycowych i nowotworowych uszkodzanych egzogennym H₂O₂. Zwiększona wrażliwość na stres oksydacyjny i upośledzenie naprawy DNA może być mechanizmem prowadzącym do wzmocnienia sygnałów sprzyjających rozwojowi procesu nowotworowego. Natomiast w limfocytach osób zdrowych, przy niskim poziomie uszkodzeń H₂O₂, w czasie 2 godzin po uszkodzeniu dochodziło do całkowitej naprawy DNA.

Na związek cukrzycy z chorobami nowotworowymi wskazuje również podwyższony poziom białka p53 w surowicy osób z cukrzycą, korelujący z stosunkiem obwodów pasa i bioder oraz

czasem trwania tej choroby i wiekiem (H2). Wskazywałyoby to na obecność przewlekłego stresu oksydacyjnego w tych przypadkach. Badanie to było wykonane na dużych ponad 200 osobowych grupach probantów. Dzięki temu możliwe było wykazanie, że łącznie poziomy białka p53 i triglicerydów w surowicy oraz indeks masy ciała wyraźnie odróżniają populację cukrzycową od osób zdrowych.

Pozostałe dwie prace oryginalne zostały przeprowadzone na hodowlach ludzkich linii komórkowych (H4, H5). Pierwsza z nich (H4) wykazuje, że H₂O₂ powodowało apoptozę i nekrozę komórek śródbłonna żyły pępowinowej, komórek raka piersi i trzustki poprzez zwiększenie stężenia reaktywnych form tlenu, wzrost akumulacji Ca²⁺ oraz spadek potencjału błony mitochondrialnej. Preinkubacja tych komórek z gliklazidem (pochodna sulfonilomocznika) lub N-acetylocysteiną zapobiegała nekrozie i apoptozie tych komórek wywołanej przez nadtlenek wodoru poprzez obniżenie poziomu reaktywnych form tlenu i akumulacji wapnia oraz przywrócenie prawidłowego potencjału błony mitochondrialnej. Sugeruje to, że lek ten poprzez hamowanie stresu oksydacyjnego może zmniejszać ryzyko transformacji nowotworowej. Z drugiej jednak strony mógłby ochraniać komórki nowotworowe, przy już istniejącej chorobie nowotworowej.

Druga praca (H5) bada wpływ leków hipoglikemizujących: metforminy (pochodna biguanidowa) i sitagliptyny (inhibitor dipeptydylo-peptydazy 4) na cytotoksyczne działanie WP-631 (pochodna antracyklinowa) na komórki nowotworowe wątroby HepG2 o wysokim potencjale proliferacyjnym. Zarówno WP-631 jak i metformina, lecz nie sitagliptyna, powodowały zależną od stężenia śmierć komórek raka wątroby (nekroza, apoptoza), po 72 godzinnej ekspozycji. Metformina zwiększała cytotoksyczne działanie WP-631. Sitagliptyna nie zmieniała cytotoksyczności WP-631. Sugeruje to, że metformina mogłaby być używana jako lek wzmacniający efekty farmakoterapii nowotworów. Pozwalałoby to na stosowanie niższych stężeń cytostatyków przy zachowanym efekcie terapeutycznym.

Zaangażowanie czynników transkrypcyjnych NF-κB i białka p-53 sugerowało zwiększenie śmiertelności komórek po dodaniu ich specyficznych inhibitorów odpowiednio: salicylanu sodu i pifitryny (PTFα), które również nasilały cytotoksyczne efekty WP-631 oraz metforminy. WP-631 zwiększał poziom p53 (8x) i NF-κB (4x) w komórkach HepG2, a metformina zwiększała znacznie poziom NF-κB, przy braku wpływu na p53. Z kolei sitagliptyna zwiększała znacznie poziom p53 przy nieznacznym wzroście NF-κB. Te różnice w reakcji czynników transkrypcyjnych mogą przynajmniej częściowo tłumaczyć odmienne oddziaływania metforminy i sitagliptyny na komórki nowotworowe.

Praca pogładowa (H3) stanowi dość szczegółowy opis mechanizmów działania wszystkich klas leków i związków hipokliemizujących od insuliny do inkretyn i inhibitorów sodozależnego kotransportera 2 glukozy. Przedstawiono w niej dane dotyczące potencjalnego działania kancerogennego każdej z klas leków przeciwcukrzycowych.

Wnioski podsumowujące osiągnięcie są zgodne z przedstawionymi danymi doświadczalnymi. Postulują one, że zwiększone ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej u chorych na cukrzycę może być: a) następstwem hiperglikemii i wtórnego stresu oksydacyjnego skutkującym wzrostem poziomu uszkodzeń DNA, b) obniżone ryzyko rozwoju nowotworów u leczonych gliklazydem wynikać może z jego właściwości antyoksydacyjnych c) podwyższony poziom p53 w cukrzycy korelujący z czasem trwania choroby sugeruje jego udział w mechanizmach onkogenezy d) metformina może wywierać działanie toksyczne na komórki nowotworowe poprzez zmiany poziomów NF- κ B i p53 zwiększając skuteczność działania przeciwnowotworowego pochodnych antracyklinowych. Należałoby jednocześnie usunąć nie merytoryczny wniosek, że konieczne są „dalsze badania eksperymentalne i kliniczne”.

Ocena istotnej działalności naukowej

Tematy 16(16 z IF) prac oryginalnych oraz 9 (4 z IF) pogładowych nie wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego dotyczą różnych patomechanizmów molekularnych i roli uszkodzeń oksydacyjnych DNA w cukrzycy typu 2, chorobach nowotworowych i chorobie Alzheimera, przeciw nowotworowych działaniach metforminy i eptylonów, cytotoksyczności nanocząstek tlenków glinu i cynku oraz modyfikacji epigenetycznych w chorobach kardiometabolicznych. Swój udział w ich powstaniu kandydatka ocenia na 5 – 70%.

Wykazały one , że

-oporność białaczek BCR/ABL na chemio i radioterapię może wynikać ze zwiększonej efektywności naprawy podwójnych pęknięć DNA poprzez rekombinacje homologiczną.

-metformina jest dobrze tolerowana przez pacjentów z względnymi przeciwwskazaniami do jej stosowania.

-limfocyty pacjentów z chorobą Alzheimera mają podwyższony poziom oksydacyjnych uszkodzeń DNA spowodowany upośledzeniem ich naprawy, oraz obniżoną ekspresję genów systemu BER. Te obwodowe markery mogłyby odzwierciedlać zmiany zachodzące w mózgu pod wpływem stresu oksydacyjnego.

-epotyfony wykazują działanie cytotoksyczne w stosunku do komórek raka jajnika SKOV-3 i wątroby Hep2 poprzez zwiększenie poziomu reaktywnych form tlenu i poziomu białek p53 i NF-κB. Ich działanie jest wzmacniane przez metforminę.

- nanocząsteczki ZnO i Al₂O₃ indukują zależny od stężenia wzrost jednoniciowych pęknięć DNA oraz oksydacyjnych uszkodzeń DNA limfocytach.

- Polimorfizm genu GNG5 (podjednostka γ5 białka G) rs13093 jest powiązany ze zwiększonym ryzykiem nadciśnienia pierwotnego.

Prace te wykazują, że niezależnie od sygnału cytotoksycznego, oksydacyjne uszkodzenia DNA mogą stanowić kluczowy czynnik powodujący śmierć komórek lub ich transformację nowotworową. Z drugiej strony stanowią one mechanizm terapeutyczny leków przeciwnowotworowych. Działanie metforminy wzmacniającej oksydacyjny stres w komórkach traktowanych lekami przeciwnowotworowymi może stanowić element terapii adjuwantowej nowotworów.

Działalność naukowa dr. Śliwińskiej była finansowana z funduszu grantu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, którego była kierownikiem. Była również wykonawcą dwóch grantów krajowych Narodowego Centrum Nauki i Komitetu Badań Naukowych. Współpracuje z naukowcami z innych jednostek macierzystej Uczelni oraz z Politechniki i Uniwersytetu Łódzkiego. Była również wykonawcą projektu finansowanego przez Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm”.

Osiągnięcia naukowe dr. Śliwińskiej były 10-cio krotnie wyróżniane nagrodami Naukowymi indywidualnymi i zespołowymi Rektora UM w Łodzi i Polskiego Towarzystwa Chorób Metabolicznych.

Do aktywności dr. Śliwińskiej w dziedzinie organizacji nauki należy zaliczyć udział w organizacji Konferencji Polskiego Towarzystwa Chorób Metabolicznych.

Jest Sekretarzem Polskiego Towarzystwa Chorób Metabolicznych oraz członkiem Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego i European Association for the Study of Diabetes.

W sumie istotną aktywność naukową dr. Śliwińskiej należałoby ocenić jako zadowalającą. Spora wartość IF tych prac wskazuje, że wiele czasopism międzynarodowych uznało tą tematykę za interesującą i wystarczająco nowatorską. Napisała 5 recenzji do czasopism międzynarodowych.

Pewnym odzwierciedleniem lokalnego uznania dla aktywności naukowej Kandydatki są liczne, wymienione wyżej, nagrody naukowe.

Działalność dydaktyczna

Aktywność dydaktyczna dr Śliwińskiej jest odpowiednia do Jej zatrudnienia jako nauczyciela akademickiego. Prowadzi wykłady i ćwiczenia z Chemii Ogólnej na kierunku lekarsko-dentystycznym i English Division. Jest promotorem 10 prac licencjackich i 9 magisterskich oraz promotorem pomocniczym jednego przewodu doktorskiego. Była recenzentem 11 prac licencjackich i 7 magisterskich. Jest opiekunem Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Chorób Wewnętrznych UMed w Łodzi

Wniosek

Dorobek naukowy dr Śliwińskiej można uznać za wystarczający pod względem ilościowym i merytorycznym. Wyniki prac stanowiących osiągnięcie naukowe w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego noszą cechy nowatorskie o pewnym stopniu oryginalności. Osiągnięcie to spełnia podstawowe kryteria nauko metryczne i merytoryczne wymagane do uzyskania stopnia doktora habilitowanego. Kandydatka wykazuje również dobry poziom istotnej działalności naukowej i dydaktycznej. Pozwala mi to na złożenie do Wysokiej Rady Lekarskiej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosku o podjęcie dalszych kroków zmierzających do nadania dr Agnieszce Śliwińskiej stopnia naukowego doktora habilitowanego.



Prof. dr hab. n. med. Andrzej Szutowicz

Gdańsk, 25 stycznia 2019r.