

Bydgoszcz, 28. marca 2021 r.

Ocena osiągnięcia naukowego, całokształtu dorobku naukowego oraz działalności dydaktyczno-organizacyjnej dr n. med. Barbary Kutryb-Zajac ubiegającej się o stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk medycznych

Sylwetka habilitantki

Dr n. med. Barbara Kutryb-Zajac uzyskała tytuł zawodowy magistra analityki medycznej na Wydziale Farmaceutycznym Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w 2013 roku. Praca magisterska pt. „Katabolizm nukleotydów adeninowych na powierzchni zastawek serca” była przygotowana pod kierunkiem promotora prof. dr hab. Ryszard T. Smoleńskiego. Rozpoczęła studia doktoranckie na Wydziale Lekarskim GUM zakończone obroną pracy doktorskiej pod tytułem „Zewnątrzkomórkowe przemiany nukleotydów w stenozie aortalnej i miażdżycy naczyń” i uzyskaniem w dniu 8.06.2017 roku stopnia naukowego doktora nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna oraz specjalności biochemia.

Dr n. med. Barbara Kutryb-Zajac całą swoją aktywność zawodową wiązała z Katedrą i Zakładem Biochemii, gdzie odbywała studia doktoranckie, następnie była zatrudniona na stanowisku młodszego specjalisty, a od 2017 roku została zatrudniona na stanowisku adiunkta w Katedrze i Zakładzie Biochemii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Ocena dorobku naukowego

Ocenę dorobku naukowego Habilitantki oparłem o dostarczoną analizę bibliometryczną publikacji przygotowaną przez Pracownię Bibliometryczną Biblioteki Głównej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego dnia 24.09.2020 roku. Dorobek naukowy obejmuje współautorstwo w 27 pełnotekstowych pracach. Łączna wartość wskaźnika *Impact Factor* dorobku naukowego, nie licząc komunikatów zjazdowych, wynosi 70.144. Wśród tych prac 12 zostało opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych (IF 25.096, punktacja MNiSZ 260), a 11 po jego uzyskaniu (IF 33.923, punktacja MNiSW 500).

Prace dr n. med. Barbary Kutryb-Zajac były cytowane przez innych autorów. Zgodnie z bazą *Web of Science Core Collection*, w dniu opracowania analizy, prace Habilitantki

cytowano 103 razy, z autocytowaniami 135, indeks Hirscha wynosi 7, natomiast zgodnie z bazą *Scopus*, w dniu analizy, prace Habilitantki cytowano 107 razy, z autocytowaniami 140, zaś indeks Hirscha wynosi 7. Punktacja MNiSW dotycząca prac jest wyrażona częściowo w tzw. nowej punktacji obowiązującej od 2017 roku.

Prace publikowane przez Habilitantkę umiejętnie łączą ocenę elementów wpływających na funkcje ściany naczyniowej ze szczególnym uwzględnieniem śródbłónka naczyniowego w różnych warunkach klinicznych. Prowadzone badania w ciekawy sposób łączą zagadnienia fizjologii, patologii i farmakologii klinicznej z dziedzinami medycyny eksperymentalnej. Z tego powodu osiągnięcie naukowe Habilitantki stanowi cykl prac obejmujący poszukiwanie źródeł aktywności deaminazy adenozyiny w patologiach wiążących się z dysfunkcją śródbłónka naczyniowego, identyfikacją mechanizmów wzrostu tej aktywności w komórkach śródbłónka oraz oceną potencjału terapeutycznego hamowania tego enzymu w eksperymentalnych modelach dysfunkcji śródbłónka.

Poza wymienionym wyżej głównym nurtem prac przedstawionym jako osiągnięcie naukowe, badania Habilitantki dotyczyły oceny zależności metabolizmu nukleotydów i progresji stenozy zastawki aortalnej. Kolejne cykle badań dotyczyły ekspresji i lokalizacji receptorów purynergiczných w zmienionych patologicznie zastawkach aortalnych i naczyniach krwionośnych. Badania prowadzone były z wykorzystaniem technik histologicznych i immunohistochemicznych w Jagiellońskim Centrum Rozwoju Leków (JCET) w Krakowie oraz w Heart Science Centre, Imperial College London at Harefield Hospital, w Wielkiej Brytanii.

Habilitantka brała udział w licznych projektach analizujących mechanizmy dysfunkcji śródbłónka i miażdżycy tętnic. Badania te realizowane były w Katedrze i Zakładzie Biochemii GUMed we współpracy z wiodącymi międzynarodowymi i krajowymi jednostkami badawczymi, m.in. z Department of Surgery and Translational Medicine, University of Milano-Bicocca, Monza we Włoszech oraz z Jagiellońskim Centrum Rozwoju Leków w Krakowie. Ciekawym nurtem badań była ocena zależności pomiędzy metabolizmem nukleotydów i rozwojem choroby nowotworowej.

Wartym podkreślenia jest fakt, że prowadzone badania były elementem grantów, w których Habilitantka była wykonawcą w projekcie NCBiR, wykonawcą trzech projektów NCN w tym w jednym z nich pełniła funkcję kierownika.

Dr n. med. Barbary Kutryb-Zajac otrzymała liczne nagrody i wyróżnienia w tym nagrodę zespołową I stopnia za badania nad metabolizmem nukleotydów obecnych poza komórką w patologiach naczyniowych (2018), nagrodę zespołową II stopnia za badania

katabolizmu nukleotydów i identyfikację nieznanych szlaków przemian oraz ich zmian w fizjologii i patologii (2018).

Uważam, że po uzyskaniu stopnia naukowego doktora, Habilitantka wykazała się „istotną aktywnością naukową”, a dorobek naukowy jest w mojej opinii wystarczający do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego.

Ocena merytoryczna osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę habilitacji

W dorobku naukowym znaczący udział ma cykl czterech publikacji pod wspólnym tytułem: „Deaminaza adenozyiny w patologiach przebiegających z dysfunkcją śródbłonna naczyniowego”, którego łączna wartość współczynnika *Impact Factor* wynosi 11,125, zaś punktacja MNiSW wynosi 205. Należy podkreślić, iż we wszystkich tych publikacjach Habilitantka jest pierwszym autorem, a w dwóch z nich także autorem do korespondencji. Prace te zostały opublikowane w latach 2018-2019 na łamach uznanych czasopism międzynarodowych. Badania mają charakter nowatorski, zaś uzyskane wyniki są istotne.

Pierwsza praca, zatytułowana „*Adenosine deaminase inhibition suppresses progression of 4T1 murine breast cancer by adenosine receptor dependent mechanisms.*”, została opublikowana w 2018 roku w *Journal of Cellular and Molecular Medicine* [J Cell Mol Med 2018, 22, 12, 5939-5954. IF 4.658; MNiSW=35]. W pracy opartej o eksperymentalne prowadzone na mysim modelu raka piersi Habilitantce udało się zebrać unikalny materiał pozwalający na sprecyzowanie głównych źródeł izoenzymów ADA w mikrośrodku nowotworowym wraz z analizą wpływu hamowania ADA na funkcję śródbłonna naczyniowego. Wykazano, że głównym źródłem izoenzymu ADA1 były komórki odpornościowe, komórki śródbłonna oraz w mniejszym stopniu komórki nowotworowe, podczas gdy pochodzenie ADA2 ograniczyło się tylko do monocytów i makrofagów. W tej sytuacji hamowanie aktywności ADA z zastosowaniem niskich dawek deoksykoformycyny prowadziło do poprawy funkcji śródbłonna, zmniejszenia migracji i inwazji komórek nowotworowych oraz ich adhezji i transmigracji przez komórki śródbłonna. Takie wnioski wskazują na potencjalnie praktyczne zastosowanie i możliwość wykorzystania tego kierunku badań w tworzeniu nowych strategii leczenia inwazyjnego raka piersi.

Naturalną konsekwencją pierwszego badania była kontynuacja badań dotycząca zaobserwowanych zależności w innej grupie schorzeń – o etiologii miażdżycowej. Druga praca zatytułowana: „*Vascular extracellular adenosine metabolism in mice correlated with susceptibility to atherosclerosis*” ukazała się w *Nucleosides Nucleotides and Nucleic Acids*

(Nucleosides Nucleotides and Nucleic Acids 2018, 37, 11, 653-662- IF 1.167, MNiSW: 15). Habilitantka wykazała, że w przypadku szczepów myszy najbardziej podatnych na rozwój miażdżycy występuje niekorzystny układ naczyniowych aktywności ekto-enzymów metabolizujących adenozyne, prowadzący do ograniczenia protekcyjnych mechanizmów receptorowych zależnych od pozakomórkowej adenozyne.

Identyfikacja źródeł oraz mechanizmy wzrostu aktywności ADA w ludzkich naczyniach krwionośnych objętych procesem miażdżycowym oraz potencjalny udział modulacji tych szlaków w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych przebiegających z dysfunkcją śródbłonna naczyniowego stanowi temat trzeciej pracy cyklu publikacji *pt. „Inhibition of LPS-stimulated ecto-adenosine deaminase attenuates endothelial cell activation” opublikowanej w Molecular and Cellular Cardiology* (J Mol Cell Cardiol, 2019, 128,62-76. - IF 4.133, MNiSW: 140.00). Habilitantka podkreśla, że aktywacja szlaku przekąźnikowego JAK/STAT znacząco zwiększa produkcję białka ADA. Ochronne w stosunku do śródbłonnków działanie inhibitora aktywności ADA, uzależnione było od zwiększonego stężenia pozakomórkowej adenozyne i aktywacji receptorów adenozynowych.

Praca czwarta opublikowana została w *Nucleosides Nucleotides and Nucleic Acids*. Tytuł pracy „*The effects of pro- and antiatherosclerotic factors on intracellular nucleotide concentration in murine endothelial cells*.” (Nucleosides Nucleotides and Nucleic Acids 2018, 37, 11, 645-652 - IF 1.167, MNiSW: 15.00). Habilitantka podjęła się przeprowadzenia analizy wpływu związków modulujących aktywność ADA na status energetyczny komórek śródbłonna naczyniowego. W pracy wykazano, że związki obniżające aktywność eADA na powierzchni śródbłonna, takie jak deoksykoformycyna czy powszechnie stosowana u pacjentów ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego atorwastatyna nie zaburzają metabolizmu energetycznego komórek, co podkreśla ich bezpieczeństwo i potencjał powodzenia terapeutycznego w patologiiach śródbłonna naczyniowego.

Opisany wyżej cykl prac dokumentujących osiągnięcia habilitacyjne dr n. med. Barbary Kutryb-Zajac stanowi opracowanie, którego największymi zaletami jest wykazanie jasnego związku pomiędzy wzrostem aktywności naczyniowej ekto-deaminazy adenozyne, co może być dobrym wykładnikiem patologicznego procesu związanego z aktywacją, zapaleniem i dysfunkcją śródbłonna naczyniowego. W modelach eksperymentalnych miażdżycy oraz raka piersi, aktywność eADA pochodząca z komórek śródbłonna wyprzedzała inne zmiany świadczące o jego dysfunkcji, co podkreśla potencjalne rokownicze znaczenie tego markera. Ponadto wykazano, że hamowanie

funkcji ekto-deaminazy adenozyiny poprawia funkcje śródbłonna naczyniowego w sposób bezpieczny, co może być ciekawym kierunkiem potencjalnie terapeutycznych działań.

Cykl 4 prac wskazanych przez dr n. med. Barbarę Kutryb-Zajac, jako osiągnięcie naukowe stanowi więc istotny wkład Kandydatki w rozwój badań nad funkcją naczyń. Uważam, że zaprezentowane wyniki mogą w przyszłości stanowić przyczynek do prowadzenia badań nad nowymi kierunkami terapeutycznymi. Prace stanowią zwarty, monotematyczny cykl odpowiadający zaproponowanemu tytułowi.

Ocena dokonań w zakresie dydaktyki, działalności organizacyjnej oraz rozwoju kadry naukowej

Zajęcia dydaktyczne w zakresie biochemii dr n. med. Barbara Kutryb-Zajac prowadziła dla studentów II roku kierunku lekarskiego, lekarsko-dentystycznego oraz English Division Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora pełniła funkcję opiekuna pracy magisterskiej pt. „Model myszy z nokautem CD73”. Uczestniczyła w organizacji konferencji: XXII Sympozjum Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej PTK oraz Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych PAN, 2017, Gdańsk-Sobieszewo, a także 17th Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man, 2017, Gdańsk. Od 2020 roku pełni funkcję współkoordynatora zespołu „Mikrokrążenie i miażdżyca” w ramach Priorytetowego Obszaru Badawczego „Kardiologia i medycyna sercowo-naczyniowa” Inicjatywy Doskonałości – Uczelni Badawczej. W 2015 roku wdrożyła w Katedrze i Zakładzie Biochemii GUMed program diagnostyki i monitorowania leczenia cystynozy w Polsce. Jest recenzentem uznanych naukowych czasopism międzynarodowych.

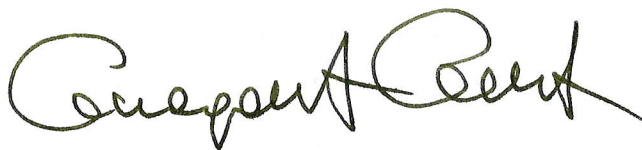
Podsumowanie

Dorobek naukowy oraz osiągnięcie naukowe dr n. med. Barbary Kutryb-Zajac zasługują na szczególne podkreślenie. Wysoki poziom merytoryczny prac wynika z trafnego wyboru tematyki badań, opanowania trudnego warsztatu badań eksperymentalnych na modelach zwierzęcych oraz stosowania nowoczesnych metod pozwalających na modelowanie sytuacji fizjologicznych i występujących w schorzeniach wiążących się z dysfunkcją śródbłonna naczyniowego. Opublikowane prace wykazują cechy nowatorstwa, zaś sam dorobek jest spójny i komplementarny. Zwraca uwagę podjęcie przez Habilitantkę próby wykorzystania stosowanych technik badawczych do sprecyzowania rokowniczej roli ocenianych wykładników, a także podjęcie próby wyznaczenia potencjalnych kierunków

zastosowania terapeutycznego uzyskanych wyników. Uzyskane osiągnięcia naukowe Kandydatki są więc istotne z praktycznego punktu widzenia. Habilitantka wykorzystuje swoją wiedzę podczas prowadzenia zajęć dydaktycznych oraz w nadzorowaniu prac magisterskich. Przemawia to za tym, iż prezentuje cechy samodzielnego pracownika pod względem naukowym, organizacyjnym oraz działalności na rzecz kształcenia kadr medycznych.

Wniosek końcowy

W oparciu o ocenę dorobku naukowego Kandydatki, ocenę prac wskazanych jako osiągnięcie naukowe oraz analizę innych dokonań Habilitantki stwierdzam, że dr n. med. Barbara Kutryb-Zajac spełnia wymogi dotyczące ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego, określone ustawą Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20.07.2018 r. (Dz. U. z 2018 r., poz. 1668) wnioskuje o dopuszczenie Jej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.



4295624
3285624
prof. dr hab. med.
Grzegorz Grzešek
specjalista kardiologii,
farmakologii klinicznej
i chorób wewnętrznych.