

Kraków, 19.04.2021 r.



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

OCENA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO
„Deaminaza adenozy w patologiiach przebiegających
z dysfunkcją śródbłonna naczyniowego”

oraz

dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego
doktor nauk medycznych Barbary Anny Kutryb-Zajac
w związku z wnioskiem o przeprowadzenie postępowania
w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauk medycznych.

Wydział Lekarski

Ocena formalna

Przedstawioną w recenzji ocenę wykonałem na podstawie Wniosku Kandydatki, do którego dołączone zostały: (1) Dane osobowe, (2) Kopia Dyplomu Doktorskiego, (3) Autoreferat (przesłany również w wersji elektronicznej), zawierający omówienie w/w Osiągnięcia naukowego z odwołaniem się do każdej z czterech składających się na niego prac oraz ich kopie, a także (5) Informacje o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową, (6) Wykaz innych opublikowanych prac oraz wskaźniki osiągnięć naukowych wraz z omówieniem: a/ działalności naukowej Kandydatki zarówno przed, jak i po otrzymaniu stopnia doktora, b/ listy zagranicznych jednostek naukowych, z którymi Kandydatka współpracuje, (c) zrealizowanych i nadal realizowanych projektów badawczych i zadań naukowych, których była/jest kierownikiem, d/ projektów badawczych, w których uczestniczyła i uczestniczy jako wykonawca, e/ staży naukowych odbytych w krajowych i zagranicznych placówkach badawczych, f/ towarzystw naukowych, których jest członkiem, (g) informacji o działalności dydaktycznej, popularyzatorskiej, jako organizatora konferencji oraz recenzenta prac naukowych, (h) działalności organizacyjnej, (i) otrzymanych nagród, (j) referatów wygłoszonych na specjalistycznych konferencjach krajowych i zagranicznych, jak również (7) Wykaz osiągnięć naukowych stanowiących znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny spójnie przedstawiający zbiór wyspecyfikowanych w Autoreferacie danych odnośnie działalności zawodowej Kandydatki z uwzględnieniem informacji

Katedra

Biochemii Lekarskiej

ul. Kopernika 7

PL 31-034 Kraków

tel./fax +48 12 422 32 72

+48 12 422 74 00

+48 12 424 72 29

kbl_sekr@cm-uj.krakow.pl

www.biochemia.cm-uj.krakow.pl

o wymiarze wkładu własnego w prace składające się na zarówno na Osiągnięcie naukowe, jak i pozostałe publikacje, w których była współautorem, pełnej listy komunikatów zgłaszanych na konferencje krajowe i zagraniczne oraz opublikowanych w pamiętnikach zjazdowych, a także (8) Oświadczenia współautorów publikacji składających się na wyżej wymienione Osiągnięcie naukowe kandydatki, (9) Analiza bibliometryczna publikacji jej autorstwa oraz (10) Oświadczenie Kandydatki w sprawie zgody na przetwarzanie danych osobowych.

Powyższe materiały są wystarczające do przeprowadzenia pełnej oceny merytorycznej: (1) osiągnięcia naukowego, (2) aktywności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej, a także (3) współpracy międzynarodowej Kandydatki i spełniają wymogi formalne określone w ustawie Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z 18 lipca 2020 roku (Dz.U. 2020.85 tj.) stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego (art. 219 ust. 1 pkt 2 lit. b).

W oparciu o otrzymane materiały stwierdzam co następuje:

p. Barbara Kutryb-Zajac jest absolwentką Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, gdzie w latach 2007-2013 studiowała na kierunku analityka medyczna. Po obronieniu pracy magisterskiej pt. „Katabolizm nukleotydów adeninowych na powierzchni zastawek serca”, której promotorem był prof. dr hab. Ryszard T. Smoleński, uzyskała tytuł zawodowy magistra analityki medycznej. Bezpośrednio po ukończeniu studiów mgr B. Kutryb-Zajac podjęła studia doktoranckie na Wydziale Lekarskim Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, które zakończyła w 2017 roku obroną pracy doktorskiej pt. „Zewnątrzkomórkowe przemiany nukleotydów w stenozie aortalnej i miażdżycy naczyń”, której promotorem – podobnie jak w przypadku pracy magisterskiej – był prof. dr hab. Ryszard T. Smoleński.

W trakcie realizacji pracy doktorskiej - w latach 2016-2017 - mgr B. Kutryb-Zajac została zatrudniona na stanowisku młodszego specjalisty, a po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych, od 2018 roku na stanowisku adiunkta w Katedrze i Zakładzie Biochemii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, gdzie nadal pracuje.

We wrześniu 2020 roku dr B. Kutryb-Zajac przedłożyła do Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego Wniosek o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i o zdrowiu w dyscyplinie nauk

medycznych na podstawie Osiągnięcia naukowego pt. „Deaminaza adenozyiny w patologiach przebiegających z dysfunkcją śródbłonna naczyniowego”.

Ocena merytoryczna Osiągnięcia naukowego

Oceniając Osiągnięcie naukowe dr Barbary Kutryb-Zajac nie sposób abstrahować od prowadzącego do niego wcześniejszej aktywności akademickiej. Kandydatka już jako studentka zainteresowała się działalnością naukowo-badawczą i od III roku studiów związała się z Katedrą i Zakładem Biochemii GUMed., gdzie m.in. pełniła funkcję Przewodniczącej Biochemicznego Koła Naukowego. Realizowane wówczas przez nią prace były często nagradzane na krajowych i międzynarodowych studenckich konferencjach naukowych. Uczestniczyła również w realizacji projektów naukowych, w tym w programie TEAM Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej pt. „Nukleotydy w Patologii, Diagnostyce i Terapii Chorób Serca” oraz w projekcie finansowanym przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju pt. „Śródbłonek Naczyniowy w Chorobach Cywilizacyjnych: od Badań Poznawczych do Oferty Innowacyjnego Leku o Działaniu Śródbłonkowym”. Ta studencka jeszcze działalność naukowa związała Kandydatkę z tematyką dotyczącą nukleotydów i ich metabolizmu w patologiach układu sercowo-naczyniowego, czym zajmuje się nieprzerwanie od czasu studiów magisterskich, sukcesywnie poszerzając zakres swoich zainteresowań na inne choroby cywilizacyjne. Stanowiła także doskonałą szkołę przygotowującą Kandydatkę zarówno od strony warsztatowej, jak i umiejętności pracy w wieloosobowych zespołach, jako niezbędnymi czynnikami warunkującymi realizację ambitnych celów badawczych. Bezpośrednią konsekwencją tych początkowych aktywności była obroniona w 2017 roku praca doktorska pt. „Zewnątrzkomórkowe przemiany nukleotydów w stenozie aortalnej i miażdżycy naczyń”, wykonana m.in. w ramach realizacji dwóch grantów badawczych NCN (OPUS pt. „Regulacja ekspresji ekto-5'-nukleotydyazy – zmiany w patologii i zastosowanie w terapii” oraz PRELUDIUM pt. „Mechanizmy i konsekwencje zmian aktywności ekto-deaminazy adenozyiny w procesie miażdżycowym”, którego Kandydatka była kierownikiem). Z tego też powodu można uznać, że przedłożone do oceny Osiągnięcie naukowe dr Barbary Kutryb-Zajac jest kontynuacją dotychczasowych dokonań i wykorzystania nabytej wiedzy oraz umiejętności badawczych w celu rozpoznania roli ważnego enzymu przemian nukleotydów deaminazy adenozyiny (ADA), a szczególnie jej formy związanej z zewnętrzną błoną komórkową, ekto-deaminazy adenozyiny (eADA). Składają się na nie cztery oryginalne artykuły opublikowane

w specjalistycznych czasopismach o zasięgu międzynarodowym (praca 1: *Journal of Cellular and Molecular Medicine*; prace 2 i 4: *Nucleotides and Nucleic Acids*; praca 3: *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*) w latach 2018-2019, a więc w stosunkowo krótkim okresie czasu. Kandydatka jest we wszystkich pracach pierwszym i w dwóch z nich korespondencyjnym autorem. Sumaryczny współczynnik oddziaływania prac składających się na Osiągnięcie wynosi IF = 11,125 (MNiSW: 205 p). Należy podkreślić, że przedłożone publikacje są spójne tematycznie i dotyczą przede wszystkim roli deaminazy adenozyliny (eADA) w stanach patologicznych – nowotwory, choroby naczyniowo-sercowe – w przebiegu których dysfunkcja śródbłonna naczyniowego może mieć istotne znaczenie oraz oceny potencjalnego efektu terapeutycznego hamowania jej aktywności z wykorzystaniem rozpoznanych inhibitorów – deoksykonformycyny czy atorwastatyny.

Zasadnicze założenie, wokół którego skupiają się badania przedstawione w zestawie czterech prac stanowiących Osiągnięcie naukowe Kandydatki, dotyczy niekorzystnych dla funkcjonowania śródbłonna naczyniowego skutków zwiększonej aktywności eADA, co poprzez zmniejszenie puli zewnątrzkomórkowej adenozyliny zaburza ważną dla utrzymania homeostazy sygnalizację z jej udziałem angażującą stosowne receptory błonowe w tkankach, w których taka sytuacja ma miejsce. Kandydatka stara się wykazać, że ta zwiększona aktywność eADA śródbłonkowego pochodzenia wyprzedza liczne niekorzystne zmiany w śródbłonku i w konsekwencji przyczynia się do rozwoju m.in. dwóch głównych schorzeń cywilizacyjnych, dysfunkcji sercowo-naczyniowych i nowotworów. Logiczną konsekwencją potwierdzenia takiej zależności jest też podjęcie prób stosowania inhibitorów eADA jako potencjalnych kandydatów do wykorzystywania w terapii tych chorób. Przedstawione i przedyskutowane w pracach stanowiących Osiągnięcie naukowe badania podstawowe, zrealizowane zostały z wykorzystaniem modeli zwierzęcych (szczury rasy Wistar, wybrane szczepy myszy, w tym transgenicznym - prace 1 - 4) oraz komórkowych (hodowlane linie mysie i ludzkie - prace 1, 3, 4), a także, ale jedynie w celach analitycznych materiału pochodzenia klinicznego (próbki surowicy krwi i tkanek pochodzących od pacjentów - praca 3). Ich wyniki pozwalają ostrożnie przyjąć, że zebrany na tym etapie badań materiał dowodowy świadczy o istotnej roli podwyższonej aktywności eADA, pochodzenia głównie śródbłonkowego, w zaburzaniu stanu równowagi funkcjonalnej badanych tkanek, a tym samym może się przyczyniać się do rozwoju wspomnianych wyżej schorzeń, stanowiących zasadnicze powody

zgonów, z czym – nieustannie i dzięki m.in. takim badaniom coraz skuteczniej – zmagą się współczesna medycyna.

Kandydatka podjęła się trudnego i ambitnego zadania wykazania roli eADA jako enzymu szczególnie istotnego dla zachowania właściwego poziomu adenozyiny w unaczynionej przestrzeni pozakomórkowej tkanek, którego zwiększenie aktywności poprzedza i w efekcie powoduje dysfunkcje śródbłónka naczyniowego i dalsze negatywne konsekwencje wynikające ze zmniejszenia ilości adenozyiny. Jej stosowny poziom, gwarantowany zaprogramowaną równowagą licznych tkankowych procesów biochemicznych zapewnia – poprzez wiązanie się do swoistych receptorów i następczą sygnalizację komórkową – stabilizację prawidłowego funkcjonowanie, pozostających w sferze oddziaływania, komórek danej tkanki. Jednocześnie i niejako w logicznym uzupełnieniu dowodzonej hipotezy wykazano, że zmniejszenie aktywności eADA z zastosowaniem uznanych jej inhibitorów przywraca właściwy poziom adenozyiny, czym może pomóc w niedopuszczeniu lub cofnięciu niekorzystnych zmian wywołanych nadmierną aktywnością śródbłónkowej eADA. Na szczególną uwagę zasługuje podjęcie prób określenia mechanizmów odpowiedzialnych za wzrost aktywności śródbłónkowej eADA. Badania wewnątrzkomórkowych szlaków sygnalizacyjnych oraz czynników je aktywujących należą bez wątpienia do bardzo wartościowych i wymagają dalszych szczegółowych doprecyzowań.

Wszystkie publikacje wchodzące w skład ocenianego Osiągnięcia naukowego dr Barbary Kutryb-Zajac są pracami wieloautorskimi, stąd zgodnie z przepisami, Kandydatka dołączyła stosowne oświadczenia wszystkich współautorów. Na ich podstawie oraz biorąc pod uwagę informacje zawarte w Autoreferacie i pozycję dr B. Kutryb-Zajac wśród autorów prac – we wszystkich jest pierwszym autorem – można uznać, iż wkład Habilitantki w powstanie tych prac był kluczowy. Przeprowadzone badania, w których opracowaniu koncepcji i realizacji Kandydatka odegrała zasadniczą rolę, potwierdziły słuszność postawionej hipotezy i stanowią znaczący wkład w dążeniu do przeniesienia w przyszłości wyników zrealizowanych badań podstawowych do praktyki klinicznej. Bez wątpienia wymagają one kontynuacji i miejmy nadzieję, że będą nadal prowadzone zwiększając zasób wyników, który pozwoli wyciągać bardziej szczegółowe wnioski co do okoliczności i potencjalnych efektów terapeutycznych stosowania inhibitorów e-ADA w chorobach układu sercowo-naczyniowego i nowotworach.

Ocena pozostałego dorobku naukowego

Habilitationka uczestniczyła jako wykonawca w trzech ukończonych grantach badawczych (lata 2011-2015: OPUS NCN, STRATEGMED NCBiR i TEAM FNP) oraz kierowała trzema zakończonymi projektami i zadaniami badawczymi (lata 2015-2019: PRELUDIUM NCN o zasięgu krajowym, MNiSW GUMed – 2 o zasięgu międzynarodowym).

Aktualnie uczestniczy jako wykonawca w trzech projektach (STRATEGMED NCBiR od 2015, HARMONIA NCN od 2017, OPUS NCN od 2017). Jest także kierownikiem jednego projektu (SONATA NCN o zasięgu międzynarodowym od 2020).

Ponadto Habilitationka odbyła w latach 2014-2016 trzy krótkie (miesięczne, dwumiesięczne) staże w ośrodkach za granicą (Heart Science Centre, Imperial College London at Harefield Hospital, Londyn, UK; Instytut Kardiologii Molekularnej Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, DE oraz Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, UK), a także regularnie rokrocznie pracuje przez około miesiąc (w sumie 6 miesięcy od 2015 roku do chwili obecnej) w Jagiellońskim Centrum Rozwoju Leków w Pracowni Farmakoterapii Doświadczalnej Śródbłonna.

Habilitationka realizuje swoją działalność naukową we współpracy z licznymi podmiotami krajowymi, jak choćby wspomniany JECT w Krakowie czy jednostki organizacyjne GUMed oraz zagranicznymi w Wielkiej Brytanii (Heart Science Centre, Imperial College London at Harefield Hospital, Londyn; od 2014 roku), Niemczech (Instytut Kardiologii Molekularnej Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf; od 2015 roku) oraz we Włoszech (Department of Biology, University of Pisa, Piza; School of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca, Monza; Unit of Gynecological Oncology Research, European Institute of Oncology, Mediolan; od 2016 roku). Efektem trwających od 2014 roku międzynarodowych współprac jest dotychczas 7 publikacji o łącznym IF = 29,012 opublikowanych w latach 2016-2019.

Większość prac w dorobku dr B. Kutryb-Zajac jest tematycznie w większym lub mniejszym stopniu zbliżona do prac wchodzących w skład przedstawionego do oceny Osiągnięcia naukowego i dotyczy przede wszystkim nukleotydów, ich metabolizmu oraz odpowiedzialnych za przemiany enzymów z uwzględnieniem zaburzeń ich funkcjonowania w rozmaitych stanach patologicznych oraz w kontekście roli śródbłonna naczyniowego w ich przebiegu. Na dorobek dr B. Kutryb-Zajac, poza 4 publikacjami wchodzącymi w skład w/w Osiągnięcia naukowego, składa się 9 oryginalnych

prac i 3 artykuły przeglądowe opublikowane przed doktoratem oraz 9 oryginalnych prac opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora. Zdecydowana większość z tych prac ukazała się w specjalistycznych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Sumaryczny współczynnik oddziaływania wszystkich 23 prac wynosi, $IF = 59,019$ (25,096 przed obroną doktoratu oraz 33,923 po obronie doktoratu), liczba punktów MNiSW 760 (260 przed obroną doktoratu, 500 po obronie doktoratu), natomiast liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science 135 (103 bez autocytowań), a indeks Hirscha według bazy Web of Science wynosi 7. W 5 z tych prac dr B. Kutryb-Zajac jest pierwszym, w 7 drugim, a w 11 trzecim i dalszym autorem. Jest też współautorką 90 doniesień (47 przed, a 43 po uzyskaniu stopnia doktora) na konferencjach krajowych i międzynarodowych, w tym 19 referatów wygłoszonych na konferencjach tematycznych.

Kandydatka była wielokrotnie nagradzana za działalność naukową przez organizatorów konferencji (prezentowane postery i wygłaszane referaty - 7 nagród), Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (6 nagród), z których bezsprzecznie największą wartość ma Nagroda za wyróżnioną rozprawę doktorską przyznana w 2018 Nagroda Polskiego Towarzystwa Naukowego za najlepszą pracę doktorską obronioną w 2017 roku.

Dr B. Kutryb-Zajac jest członkiem Purine and Pyrimidine Society (towarzystwo międzynarodowe, od 2017 r.) oraz Polskiego Towarzystwa Biochemicznego (od 2018 r.).

O dużej aktywności naukowej Habilitantki i rozpoznawaniu w środowisku międzynarodowym świadczy fakt, że od 2017 roku była zapraszana do recenzowania prac w międzynarodowych czasopismach specjalistycznych (pięciokrotnie).

Dotychczasowy dorobek naukowy znamionuje zasługującą na uznanie niezwykle aktywną działalność naukową Habilitantki. W podsumowaniu uważam, że dorobek naukowy dr Barbary Kutryb-Zajac spełnia w całości wymagania stawiane osobom ubiegającym się o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzatorskiej.***Działalność dydaktyczna***

Dr Barbara Kutryb-Zajac, oprócz działalności sensu stricto naukowej, zaangażowana jest również w działalność dydaktyczną – prowadzi zajęcia z biochemii dla studentów II roku kierunku lekarskiego, lekarsko-dentystycznego oraz English Division Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, a także w kształcenie młodej kadry. W roku akademickim 2017/2018 była promotorem pracy dyplomowej mgr Pauliny Mierzejewskiej wykonanej w Katedrze i Zakładzie Biochemii GUMed. Brała też udział w organizacji XV Ogólnopolskiego Konkursu Wiedzy Biochemicznej „Superhelisa 2018”, który odbył się 25-26 maja 2018 w Katedrze i Zakładzie Biochemii GUMed.

Działalność organizacyjna**Konferencje**

XXII Sympozjum Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej PTK oraz Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych PAN, 2017, Gdańsk-Sobieszewo, rola habilitanta: członek komitetu organizacyjnego,

17th Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man, 2017, Gdansk, rola habilitanta: członek komitetu organizacyjnego i organizator sesji tematycznej.

Pozostała działalność

Współkoordynacja pracy zespołu „Mikrokrążenie i miażdżycy” w ramach Priorytetowego Obszaru Badawczego „Kardiologia i medycyna sercowo-naczyniowa” Inicjatywy Doskonałości – Uczelni Badawczej (2020 – obecnie).

Wdrożenie w Katedrze i Zakładzie Biochemii GUMed i prowadzenie od 2015 roku, we współpracy z firmą Orphan-Europe Recordati Group, diagnostyki i monitorowania leczenia cystynozy.

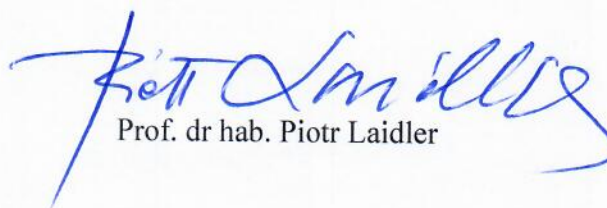
W podsumowaniu pragnę stwierdzić, że w zakresie działalności dydaktycznej oraz organizacyjnej dr B. Kutryb-Zajac ma, mimo relatywnie krótkiego okresu aktywności akademickiej, dorobek i doświadczenie oraz spełnia oczekiwania, jakie stawiane są kandydatom do stopnia doktora habilitowanego.

Wniosek końcowy

Zarówno cały dorobek naukowy Pani dr Barbary Kutryb-Zajac, jak i zgłoszone do oceny Osiągnięcie naukowe wyróżniają się wysokim poziomem merytorycznym, bardzo dobrą jakością prowadzonych badań i oryginalnością uzyskanych wyników. Cztery prace opublikowane w latach 2018-2020 to niewątpliwie spójny, wartościowy materiał – interesujące hipotezy oraz uzyskane z zastosowaniem stosownie dobranych i powszechnie uznawanych metod badawczych wyniki, niekiedy jeszcze nie do końca wyjaśnione, ale mające w sobie znaczny potencjał rozwojowy. Spełniają zatem aktualnie obowiązujące i wynikające z art. 219 p.2b ustawy z 18 lipca 2018 r (Dz.U. 2020.85 t.j.) warunki stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego.

Z pełnym przekonaniem zwracam się z wnioskiem do Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o przyjęcie Osiągnięcia naukowego dr Barbary Kutryb-Zajac i nadanie Kandydatce stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Oceniając Osiągnięcie naukowe przedstawione w formie czterech prac recenzent za największą zasługę Dr Barbary Kutryb-Zajac uznaje fakt konsekwentnej kontynuacji wieloletniego zaangażowania w szeroko rozumiane badania nad nukleotydami, co pozwala Jej sukcesywnie poszerzać kompetencje badawcze i umożliwia otwieranie nowych obszarów badań, trafnie charakteryzować założenia oraz cele, a także z powodzeniem je realizować. Chciałbym podkreślić, zasługujący z racji na młody wiek na najwyższe uznanie, nie tylko wysoki poziom merytoryczny publikacji składających się na przedstawione do oceny Osiągnięcie, ale także bardzo dobry warsztat metodyczny, który pozwolił na uzyskanie znaczących naukowo wyników. Przedstawione do oceny przez Kandydatkę Osiągnięcie naukowe jest istotne poznawczo, ma potencjalne znaczenie praktyczne i zaryzykuje twierdzenie, że w miarę rozwijania zainicjowanych badań znajdzie oddźwięk wśród licznych badaczy. Nie mam najmniejszych wątpliwości, że Osiągnięcie naukowe dr Barbary Kutryb-Zajac, spełniające określone w aktualnie obowiązującej ustawie, wymagania stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego, zasługuje na wyróżnienie, o co niniejszym wnoszę.



Prof. dr hab. Piotr Laidler