

Prof. dr hab. med. Joanna Majerczak
Katedra Fizjologii Wysiłku i Bioenergetyki Mięśni
Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Jagielloński - Collegium Medicum
ul. Skawińska 8, 31-066 Kraków
e-mail: joanna.majerczak@uj.edu.pl

Kraków, 31. 10. 2023 r.

RN-BF 4102.2.2023
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
BIURO RPN/13881/2023
RADY DYSCYPLINY NAUKI FARMACEUTYCZNEJ
Podpis *Feroleska*
06.11.2023

Ocena

osiągnięcia naukowego

pt.: „**Udział glutationu i enzymów antyoksydacyjnych w równowadze pro/antyoksydacyjnej u osób zdrowych i pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki ze szczególnym uwzględnieniem poliformizmów w genach kodujących te enzymy**”
oraz dorobku naukowego doktor Mileny Ściskalskiej
adiunkta (pracownika badawczo-dydaktycznego) w Zakładzie Biomedycznych Analiz Środowiskowych w Katedrze Biochemii Farmaceutycznej,
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Wniosek o przeprowadzenie postępowanie w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego, w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne został złożony przez dr Milenę Ściskalską w Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu 23 marca 2023 r.

Dr Milena Ściskalska przedstawiła do oceny m.in. autoreferat w języku polskim, kopie dyplomów, ankietę osiągnięć naukowych, wykaz wszystkich publikacji wraz z danymi bibliometrycznymi, kopie publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego pt.: „*Udział glutationu i enzymów antyoksydacyjnych w równowadze pro/antyoksydacyjnej u osób zdrowych i pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki ze szczególnym uwzględnieniem poliformizmów w genach kodujących te enzymy*” oraz oświadczenia współautorów prac wchodzących w skład cyklu publikacji, który stanowi osiągnięcie naukowe. Poniższa recenzja została przygotowana na podstawie wymogów określonych w ustawie z dnia 20 lipca 2018 roku, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

1. Przebieg kariery zawodowej i kariery naukowej

Dr Milena Ściskalska ukończyła studia wyższe magisterskie (analityka medyczna) na Wydziale Farmaceutycznym Akademii Medycznej we Wrocławiu w 2012 roku. Od 2012 do 2016 roku była doktorantką w Katedrze i Zakładzie Biomedycznych Analiz Środowiskowych, Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. W tym okresie (2013-2016 r.) pracowała również jako diagnosta laboratoryjny w Niepublicznym Zakładzie Opieki Zdrowotnej „Przychodnia Kosmonautów” Sp. z o.o. we Wrocławiu. Od 2016 r. jest zatrudniona na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, początkowo na stanowisku asystenta (2016-2018 r.), potem adiunkta (2018-2021 r.) w Katedrze i Zakładzie Biomedycznych Analiz Środowiskowych, a od 2021 roku aż do chwili obecnej (w związku z restrukturyzacją Wydziału) w Zakładzie Biomedycznych Analiz

Środowiskowych, Katedry Biochemii Farmaceutycznej, Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych w specjalności biochemia kliniczna i toksykologiczna dr Milena Ściskalska uzyskała (w 2017 r.) na podstawie rozprawy doktorskiej pt.: „*Wpływ palenia papierosów na równowagę pro/antyoksydacyjną u osób zdrowych i pacjentów z ostrym stanem zapalnym trzustki*”. Promotorem rozprawy doktorskiej była prof. dr hab. Helena Milnerowicz, a recenzentami dr hab. Małgorzata Knapik-Czajka oraz dr hab. Katarzyna Winsz-Szczotka. **Podsumowanie:** Kandydatka spełnia przesłankę o której mowa w art. 219, ust. 1, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z 20 lipca 2018 roku z późniejszymi zmianami dotyczącą wymogu posiadania stopnia naukowego doktora.

2. Analiza bibliometryczna dorobku naukowego w oparciu o bazy danych

W przedłożonym do oceny podsumowaniu dorobku naukowego liczba cytowań ogółem (na dzień 20. 02. 23 r.) wynosi **222**, a liczba cytowań bez autocytaowań wynosi **198**. Indeks Hirscha wynosi **9**.

Według przedstawionego do oceny spisu publikacji na łączny dorobek naukowy (wraz z publikacjami wchodzącymi w skład cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych) dr Mileny Ściskalskiej, składa się autorstwo/współautorstwo:

- a) **14 oryginalnych pełnotekstowych publikacji z *impact factor***, z czego **10** opublikowanych po uzyskaniu stopnia naukowego doktora,
- b) **7 prac poglądowych z *impact factor***, w tym **3** opublikowane po uzyskaniu stopnia naukowego doktora,
- c) **2 oryginalne** oraz **2 poglądowe** pełnotekstowe publikacje w czasopismach bez *impact factor* opublikowane przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora.

Dorobek ten dopełnia 21 streszczeń prezentowanych na konferencjach międzynarodowych (11) oraz na konferencjach krajowych (10).

W pracach pełnotekstowych (oryginalnych i poglądowych) z *impact factor* opublikowanych po uzyskaniu stopnia naukowego doktora (włączając publikacje wchodzące w skład cyklu) Kandydatka występuje siedem razy jako pierwszy autor.

3. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)

Z otrzymanej dokumentacji wynika, że zainteresowania naukowe dr Mileny Ściskalskiej od początku kariery naukowej koncentrowały się na:

- a) ocenie nasilenia stresu oksydacyjnego w zależności od wywołującego go czynnika tj. np. w relacji do narażenia na metale ciężkie i/oraz narażenia na ksenobiotyki dymu papierosowego,

Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego zamieszczone zostały w czasopismach indeksowanych w bazie *Journal Citation Reports* (JCR, Clarivate) w latach 2020-2022, a ich łączny *impact factor* wynosi **26.224 (440 punktów MEiN)**. Łączna liczba cytowań prac cyklu wynosi obecnie **19 razy**.

We wszystkich publikacjach wchodzących w skład cyklu dr Milena Ściskalska jest pierwszym autorem i autorem wskazanym do korespondencji. Dr Milena Ściskalska deklaruje, że jej udział w przygotowaniu tych publikacji był wiodący (przynajmniej 80%) i obejmował m.in. tworzenie koncepcji badań, ustalenie metod badawczych, udział w przeprowadzeniu badań, wykonaniu analizy statystycznej, interpretacji wyników, w przygotowaniu manuskryptu oraz w korekcie manuskryptu. Habilitantka dołączyła do dokumentacji oświadczenia współautorów określające indywidualny wkład każdego z nich w powstanie publikacji.

Przedłożony do oceny cykl tematycznie powiązanych publikacji obejmuje wyniki badań stanowiących kontynuację zainteresowań naukowych Kandydatki. Publikacje wchodzące w skład cyklu dotyczą roli poszczególnych enzymów antyoksydacyjnych tj. PON-1, peroksydazy glutationowej, izoformy π S-transferazy glutationowej, γ -glutamylotransferazy w utrzymaniu równowagi pro/antyoksydacyjnej w przebiegu ostrego zapalenia trzustki oraz m.in. związku polimorfizmów genetycznych w obrębie genów kodujących te enzymy m.in. z ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki oraz przebiegiem leczenia.

Badania omówione w poszczególnych publikacjach przeprowadzono w grupie pacjentów z rozpoznaniem ostrego zapalenia trzustki (OZT) hospitalizowanych w Klinice Chirurgii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Parametry biochemiczne (m.in. morfologia krwi; aktywność enzymów trzustkowych; markerów stanu zapalnego; lipidogram w tym stężenie HDL, apoA-I; stężenie kotyniny-metabolitu nikotyny i inne), aktywność/ stężenie badanych enzymów antyoksydacyjnych (m.in., PON-1, GPx, GST- π , γ -glutamylotransferaza) oraz analizę polimorfizmów genetycznych tj. polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP, PCR-RFLP) przeprowadzono w próbkach krwi pacjentów w czasie ich hospitalizacji, a oraz we krwi uzyskanej z biobanku (grupa kontrolna). Metodyka oznaczeń została dokładnie przedstawiona w każdej z publikacji wchodzących w skład cyklu.

1. Celem pierwszej pracy cyklu pt.: *Importance of polymorphisms in the gene of paraoxonase-1 (SNP rs662) and apolipoprotein A-I (SNP rs670 and rs5069) in non-smoking and smoking healthy subjects and patients with acute pancreatitis* (Genes, 2022), była próba wyjaśnienia związku między obniżonym w przebiegu OZT stężeniem lipoprotein o dużej gęstości (HDL) a międzyosobniczymi różnicami w aktywności paraoksonazy 1 (PON-1). Paraoksonaza 1 jest enzymem produkowanym w wątrobie, który związany z HDL (z udziałem apolipoproteiny A-I, która stabilizuje PON-1 i wpływa na wiązanie PON-1 z HDL), ma wpływ na antyoksydacyjną funkcję HDL. Dr Milena Ściskalska przebadła polimorfizm rs662 w genie kodującym PON-1 (*PON1*) oraz polimorfizm rs670 i rs5069 w genie kodującym apoA-I (*APOA-I*). Badania przeprowadzono w grupie 44 pacjentów z rozpoznaniem OZT (28 mężczyzn i 16 kobiet), a grupę kontrolną stanowiło 51 osób (17 mężczyzn i 34 kobiety). Na podstawie badań wykazano obniżone stężenie PON-1 i apoA-I w grupie pacjentów z OZT porównaniu z osobami zdrowymi oraz wskazano, że pacjenci z OZT cechują się również niższym stężeniem HDL i

- b) ocenie wpływu ksenobiotyków dymu papierosowego, jako źródła wolnych rodników, na zaburzenia równowagi pro/antyoksydacyjnej oraz na nasilenie stanu zapalnego w przebiegu ostrego zapalenia trzustki,
- c) ocenie znaczenia antyoksydantów tj. katalaza, paraoksonaza-1, izoforma π S-transferazy glutationowej, dysmutaza ponadtlenkowa i metalotioneniny w neutralizacji stresu oksydacyjnego w przebiegu ostrego zapalenia trzustki,
- d) ocenie zależności między obniżoną komórkową rezerwą glutationu w przebiegu ostrego zapalenia trzustki a międzysobniczymi różnicami w aktywności poszczególnych enzymów antyoksydacyjnych uwarunkowanych m.in. przez polimorfizmy genetyczne.

Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora zainteresowania naukowe dr Mileny Ściskalskiej, koncentrują się na wyjaśnieniu patomechanizmu ostrego zapalenia trzustki z uwzględnieniem roli zaburzeń równowagi pro/antyoksydacyjnej oraz wpływu czynników środowiskowych (wpływ palenia papierosów) i genetycznych na wystąpienie i przebieg ostrego zapalenia trzustki (OZT). Cykl monotematycznych publikacji zawiera wyniki badań dotyczących m.in. znaczenia polimorfizmów genetycznych (polimorfizm pojedynczego nukleotydu, SNP) w obrębie genów kodujących enzymy antyoksydacyjne na ryzyko wystąpienia i przebieg ostrego zapalenia trzustki w grupie osób narażonych bądź nie na ksenobiotyki dymu papierosowego.

3.1. Ocena cyklu powiązanych tematycznie publikacji pt.: „Udział glutationu i enzymów antyoksydacyjnych w równowadze pro/antyoksydacyjnej u osób zdrowych i pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki ze szczególnym uwzględnieniem polimorfizmów w genach kodujących te enzymy”

Osiągnięciem naukowym wskazanym przez dr Milenę Ściskalską (zgodnie z art. 219 ust 1, pkt 2 i 3 ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. (Dz.U. z 2021 poz. 478 ze zm.) jest cykl 5-ciu tematycznie powiązanych publikacji, który obejmuje wymienione poniżej publikacje.:

1. **Milena Ściskalska**, Halina Milnerowicz. Importance of polymorphisms in the gene of paraoxonase-1 (SNP rs662) and apolipoprotein A-I (SNP rs670 and rs5069) in non-smoking and smoking healthy subjects and patients with acute pancreatitis. *Genes*, 2022, 13 (11): 1968. DOI:10.3390/genes13111968. Impact Factor: 4,141 Punkty MNiSW: 100
2. **Milena Ściskalska**, Halina Milnerowicz. Association of genetic variants in the *GPX1* and *GPX4* genes with the activities of glutathione-dependent enzymes, their interaction with smoking and the risk of acute pancreatitis. *Biomed. Pharmacother.*, 2022, 146: 112591. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112591 Impact Factor: 7,419 Punkty MNiSW: 100
3. **Milena Ściskalska**, Halina Milnerowicz. The role of GST π isoform in the cells signalling and anticancer therapy. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2020, 24(16): 8537-8550. DOI: 10.26355/eurrev_202008_22650. Impact Factor: 3,507 Punkty MNiSW: 70
4. **Milena Ściskalska**, Halina Milnerowicz. Activity of glutathione S-transferase and its π isoenzyme in the context of single nucleotide polymorphism in the *GSTP1* gene (rs1695) and tobacco smoke exposure in the patients with acute pancreatitis and healthy subjects. *Biomed. Pharmacother.*, 2021, 140: 111589. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111589. Impact Factor: 7,419 Punkty MNiSW: 100
5. **Milena Ściskalska**, Monika Ołdakowska, Grzegorz Marek, Halina Milnerowicz. Increased risk of acute pancreatitis occurrence in smokers with rs5751901 polymorphisms in *GGT1* gene. *Int. J. Med. Sci.*, 2020, 17(2): 242-254. DOI: 10.7150/ijms.38657 Impact Factor: 3,738 Punkty MNiSW: 70

aktywnością PON-1 w porównaniu do zdrowych osób w podobnym wieku. Dodatkowo wykazano, że a) że genotyp TT dla SNP rs662 w genie *PON1* wiąże się z obniżoną aktywnością PON-1 w grupie zdrowych osób, co jest zgodne z wcześniejszymi doniesieniami; b) genotyp AA dla SNP rs670 w genie *APOA1* jest związany z najwyższym stężeniem apoA-I we krwi zdrowych osób niepalących, a towarzyszy temu wysokie stężenie HDL; c) w czasie hospitalizacji pacjentów z OZT obserwowano intensyfikację procesu peroksydacji lipidów, któremu towarzyszył spadek stężenia HDL w grupie pacjentów z genotypem GG (SNP rs670 w genie *APOA1*); d) u pacjentów hospitalizowanych z powodu OZT z genotypem CC dla SNP rs5069 obniżonemu stężeniu/aktywności apoA-I towarzyszy obniżona stężenie/aktywność PON-1, zatem są to pacjenci narażeni bardziej na zaburzenia równowagi pro-antyoksydacyjnej.

Praca ta była cytowana dotąd (Web of Science, 23.10.2023 r.) 1 raz.

2. W kolejnej pracy pt.: *Association of genetic variants in the GPX1 and GPX4 genes with the activities of glutathione-dependent enzymes, their interaction with smoking and the risk of acute pancreatitis* (Biomed. Pharmacother, 2022), dr M. Ściskalska przedstawiła wyniki badań dotyczące oceny stopnia wykorzystania wewnątrzkomórkowego glutationu (GSH) przez peroksydazę glutationową (GPx) w zależności od genotypu w przebiegu OZT. Badano polimorfizm (SNP) w obrębie genu *GPX1* (SNP rs1050450) – kodującego główną izoformę peroksydazy glutationowej oraz genu *GPX4* (SNP rs713041) - kodującego izoformę GPx pełniącą istotną rolę prewencyjną przed utlenianiem lipidów oraz regulującą szlaki sygnałowe cytokin. W badaniach wykazano, że w przebiegu OZT dochodzi do obniżenia ochrony antyoksydacyjnej odzwierciedlonej niższą aktywnością GPx we krwi pacjentów z OZT w porównaniu do osób zdrowych. Ponadto wykazano, że obecność CC genotypu SNP rs1050450 w genie *GPX1* oraz genotypu TT SNP rs713041 w genie *GPX4* zwiększa ryzyko wystąpienia OZT. Narażenie na dym tytoniowy przyczynia się do zmniejszenia aktywności GPx we krwi pacjentów z genotypem CC dla SNP rs1050450 w genie *GPX1*, co prowadzi do nasilenia stresu oksydacyjnego. Dodatkowo genotyp TT dla SNP rs1050450 w genie *GPX1* i dla SNP rs713041 w genie *GPX4* zwiększa ryzyko zaburzeń neutralizacji stresu oksydacyjnego w grupie osób palących w przebiegu OZT co przejawia się intensyfikacją peroksydacji lipidów w tej grupie badanych.

Praca ta była cytowana dotąd (Web of Science, 23.10.2023 r.) 2 razy

3. W pracy poglądowej pt.: *The role of GST π isoform in the cells signalling and anticancer Therapy* (Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci., 2020), Kandydatka omawia (na podstawie danych literaturowych) znaczenie izoformy π S-transferazy glutationowej (GST- π) m.in. w regulacji szlaku sygnalizacyjnego dla cytokin prozapalnych oraz wskazuje na znaczenie tego enzymu jako potencjalnego celu terapeutycznego.

Praca ta była cytowana dotąd (Web of Science, 23.10.2023 r.) 5 razy

4. W kolejnej pracy *“Activity of glutathione S-transferase and its π isoenzyme in the context of single nucleotide polymorphism in the GSTP1 gene (rs1695) and tobacco smoke exposure in the patients with acute pancreatitis and healthy subjects* (Biomed. Pharmacother., 2021), dr M. Ściskalska przedstawia wyniki badań dotyczące zależności między stopniem nasilenia stanu zapalnego w ostrym zapaleniu trzustki a aktywnością enzymu GST w osoczu i w erytrocytach, w tym aktywnością GST- π , izoformy typowej dla erytrocytów. W pracy przedstawiono wyniki analizy wpływu polimorfizmu w genie

GSTP1 (rs1695) na aktywność GST. W badaniach wykazano, że całkowita aktywność GST w osoczu w grupie osób zdrowych (n=51) była zbliżona do aktywności GST pacjentów z OZT (n=39), zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. W grupie osób zdrowych całkowita aktywność GST w erytrocytach była niższa u mężczyzn w porównaniu do tej zmierzonej u kobietami. Natomiast w grupie pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki różnice międzypłciowe okazały się być nieistotne. Z kolei chociaż w obu badanych grupach, zdrowych i chorych na OZT, nie zaobserwowano różnic międzypłciowych w aktywności GST- π , to w grupie pacjentów z OZT wykazano zwiększoną wartość stosunku GST- π /GST u mężczyzn w porównaniu do wielkości zmierzonej u kobiet. W pracy wykazano również, iż genotyp GG dla SNP rs1695 w genie *GSTP1* jest związany ze zmniejszoną aktywnością GST- π w erytrocytach, czemu towarzyszył niski poziom markera stanu zapalnego (hsCRP). Ekspozycja na ksenobiotyki dymu tytoniowego przyczynia się do zmniejszenia aktywności GST- π u osób zdrowych z genotypem AG dla SNP rs1695 w genie *GSTP1*. Natomiast OZT zmienia wrażliwość na toksyczne działanie ksenobiotyków dymu tytoniowego, czego wyrazem jest obniżona aktywność GST- π u osób z genotypem AA, której towarzyszy wyższe stężenie MDA. Wyniki te potwierdzają znaczenie GST- π w neutralizacji stresu oksydacyjnego spowodowanego ekspozycją na ksenobiotyki dymu papierosowego.

Praca ta była cytowana dotąd (Web of Science, 23.10.2023 r.) 5 razy.

5. W pracy pt.: *Increased risk of acute pancreatitis occurrence in smokers with rs5751901 polymorphisms in GGT1 gene*, (Int. J. Med. Sci., 2020) dr M. Ściskalska przedstawia wyniki badań dotyczące związku polimorfizmu rs5751901 i rs2236626 w genie kolejnego enzymu związanego z przemianami glutationu tj. γ -glutamylotransferazy (*GGT1*) z ryzykiem występowania OZT w grupie palaczy tytoniu. Gamma-glutamylotransferaza (GGT) jest jednym z wielu enzymów biorących udział w detoksykacji ksenobiotyków poprzez ich sprzężanie z GSH, co prowadzi do obniżenia stężenia GSH w komórkach. Ponadto, GGT bierze udział w generowaniu wolnych rodników i może być uznana za marker stresu oksydacyjnego. Celem badań była m.in. analiza wpływu ksenobiotyków dymu tytoniowego na aktywność i stężenie GGT we krwi osób zdrowych (n=51 osób) i pacjentów z OZT (n=38), jak i określenie związku aktywności GGT z parametrami stanu zapalnego i ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. W badaniach wykazano m.in., że narażenie na dym tytoniowy znacząco wpływało na dynamikę zmian aktywności GGT podczas hospitalizacji, a aktywność tego enzymu normalizowała się szybciej w grupie niepalących pacjentów z OZT (n=15) w porównaniu z palącymi (n=24). Ponadto SNPs rs5751901 i rs2236626 w genie *GGT1*, w części kodującej dużą podjednostkę enzymu, powodują zmiany w aktywności GGT. Ekspozycja na ksenobiotyki dymu tytoniowego powoduje stopniowy wzrost aktywności GGT we krwi w przebiegu OZT u pacjentów z genotypami TC i CC dla SNP rs5751901 i rs2236626. Ponadto ekspozycja na ksenobiotyki dymu tytoniowego zwiększa trzykrotnie ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia trzustki w grupie osób z genotypem TC dla SNP rs5751901.

Praca ta była cytowana dotąd (Web of Science, 23.10.2023 r.) 6 razy.

Podsumowanie osiągnięcia naukowego pt.: *„Udział glutationu i enzymów antyoksydacyjnych w równowadze pro/antyoksydacyjnej u osób zdrowych i pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki ze szczególnym uwzględnieniem polimorfizmów w genach kodujących te enzymy”*

Wszystkie publikacje (łącznie 5 publikacji, w tym 4 eksperymentalne i jedna praca pogładowa) wchodzące w skład monotematycznego cyklu zostały zamieszczone w czasopiśmie indeksowanym w *Journal Citation Reports* (Clarivate). Łączna liczba cytowań prac cyklu wynosi 19 razy, co można wiązać z tym, iż prace te zostały opublikowane w latach 2020-2022.

Należy zwrócić uwagę, iż tematyka i wyniki badań zaprezentowane w cyklu monotematycznych publikacji stanowią kontynuację prac badawczych prowadzonych przez Kandydatkę od początku kariery naukowej, a tematyką równowagi pro/antyoksydacyjnej dr Milena Ściskalska zajmowała się już w czasie przygotowywania pracy magisterskiej pod kierunkiem pani profesor Haliny Milnerowicz. Praca ta dotyczyła wpływu czynników środowiskowych (palenie papierosów i narażenie na metale ciężkie) na markery stresu oksydacyjnego we krwi hutników.

W przedłożonym autoreferacie, który jest przygotowany bardzo starannie, Habilitantka jasno przedstawiła cel naukowy i hipotezy badawcze jak i omówiła szczegółowo wyniki swoich badań.

Głównym wnioskiem wynikającym z badań omówionych w osiągnięciu naukowym jest wniosek, iż warianty polimorficzne genów kodujących enzymy antyoksydacyjne mogą predysponować do zwiększonego ryzyka wystąpienia OZT tj. osoby z genotypem TT (SNP rs662) w genie *PON1*, GG (SNP rs670) i CC (SNP rs5069) w genie *APOA1*, z genotypem CC (SNP rs1050450) w genie *GPX1* i TT (SNP rs713041) w genie *GPX4* zwiększają ryzyko wystąpienia OZT. Ponadto, jednoczesne występowanie genotypu TC (SNP rs5751901) w genie *GGT1* i narażenie na ksenobiotyki dymu tytoniowego jest także związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia OZT.

Z obowiązku Recenzenta chciałabym zwrócić uwagę na następujące kwestie mogące mieć wpływ na wnioski wypływające z badań:

1. Analiza polimorfizmów genetycznych (oparta na badaniu polimorfizmu pojedynczego nukleotydu, SNP) wykonana została w grupie 51 osób zdrowych i 38-44 pacjentach z OZT (tj. 44 pacjentów w publikacji 1; 39 w publikacji 2 i 4; 38 w publikacji 5). Dodatkowo grupy te (zarówno osób zdrowych jak i pacjentów) były zróżnicowane pod względem płci i narażenia na dym papierosowy (palacze papierosów vs niepalący). Zatem wnioski płynące z tych badań, zwłaszcza te dotyczące znaczenia polimorfizmów w obrębie genów kodujących enzymy antyoksydacyjne w przebiegu ostrego zapalenia trzustki winny być traktowane z ostrożnością (liczebność grup i jednorodność w obrębie grup).
2. Należy zauważyć pod uwagę, że np. w publikacji 1, w grupie kontrolnej (n=51 osób) kobiety stanowiły 67%, podczas gdy w grupie chorych z OZT stanowiły 36%. Wiek kobiet zakwalifikowanych do grupy badanej (pacjentów z OZT) i kontrolnej (zdrowych) wskazuje, iż zarówno w grupie kontrolnej jak i grupie chorych z OZT mogły znaleźć się kobiety w okresie przed jak i po-menopauzalnym. Biorąc pod uwagę m.in. znaczenie estradiolu w modulowaniu funkcji HDL ten aspekt winien być w przyszłości brany pod uwagę.
3. O ile metodyka oznaczeń biochemicznych jest dobrze opisana, o tyle opis metod statystycznych powinien być bardziej precyzyjny, tj. zgodny z najnowszymi standardami. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji stosowania różnych metod analizy statystycznej. Mianowicie, dobrze byłoby, aby wyniki

zaprezentowane w formie rycin i tabel zawierały informacje o rodzaju analizy statystycznej (np. jednoczynnikowa ANOVA z powtarzaniem pomiarem lub/i ANOVA dwuczynnikowa, itd., rodzaj stosowanego testu parametrycznego lub nieparametrycznego, zastosowanie lub nie poprawki).

Podsumowanie: Pomimo przedstawionych powyżej uwag, przedłożone do oceny osiągnięcie naukowe dr Mileny Ściskalskiej pt.: „*Udział glutationu i enzymów antyoksydacyjnych w równowadze pro/antyoksydacyjnej u osób zdrowych i pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki ze szczególnym uwzględnieniem poliformizmów w genach kodujących te enzymy*” złożone z 5-ciu monotematycznych publikacji o łącznym *impact factor* wynoszącym **26.224** oceniam pozytywnie.

3.2. Wybrane publikacje naukowe z wyłączeniem publikacji przedstawionych przez dr Milenę Ściskalską jako osiągnięcie naukowe

Najczęściej cytowaną pracą z wiodącym autorstwem w dorobku Kandydatki (autor pierwszy lub ostatni) jest publikacja autorstwa Sciskalska M, Zalewska M, Grzelak A, Milnerowicz H pt.: The influence of the occupational exposure to heavy metals and tobacco smoke on the selected oxidative stress markers in smelters, opublikowana w *Biol Trace Elem Res.* 2014 Jun;159(1-3):59-68. doi: 10.1007/s12011-014-9984-9, której liczba cytowań wynosi obecnie 33 razy. W pracy wykazano, że narażenie na metale ciężkie powoduje akumulację Cu i Pb we krwi pracowników huty, a głównym źródłem Cd jest dym tytoniowy. Narażenie na metale ciężkie prowadzi do większego wzrostu markerów stresu oksydacyjnego m.in. MDA oraz produktów utleniania białek w porównaniu do narażenia na dym tytoniowy.

4. Współpraca z instytucjami naukowymi, udział w stażach naukowych, szkolenia zawodowe

Dr Milena Ściskalska odbyła 2 krótkoterminowe (4 dniowe) zagraniczne wizyty robocze na Wydziale Medycyny, Uniwersytetu Karola w Pradze (6.09-10.09.2021 oraz 18-22.07. 2022). Trudno zaliczyć te kilkudniowe pobyty do staży naukowych.

Habilitantka szeroko współpracuje z pracownikami macierzystej Uczelni, w tym pracownikami klinik (m.in. Kliniką Chirurgii Przewodu Pokarmowego, Kliniką Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej, Kliniką Chorób Wewnętrznych, Kliniką Neonatologii) jak i pracownikami zakładów pozaklinicznych (Katedra Biochemii i Immunochemii, Studium Wychowania Fizycznego).

Godnym zauważenia jest fakt współpracy naukowej dr Mileny Ściskalskiej z dr M. Jakubkiem z Wydziału Medycyny, Uniwersytetu Karola w Pradze oraz mgr Dominiką Lewoń-Mrozek z Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu, w zakresie badań oddziaływania PON1 z kropkami kwantowymi jak i możliwościami potencjalnego zastosowania PON1 w terapii.

5. Udział w projektach badawczych i osiągnięcia projektowe

Dr Milena Ściskalska od 2013 roku brała udział w realizacji 6 zakończonych projektach badawczych finansowanych przez Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu (badania własne/statutowe): jeden raz jako

kierownik oraz pięciokrotnie jako członek zespołu badawczego. Obecnie bierze udział (jako członek zespołu badawczego) w realizacji jednego projektu (badania własne/statutowe).

Habilitantka nie była kierownikiem, ani członkiem zespołu badawczego w projektach finansowanych przez NCN, NCBIR i inne.

6. Osiągnięcia dydaktyczne, recenzje w czasopismach naukowych

Dr Milena Ściskalska ma duże doświadczenie dydaktyczne. Według przedłożonej informacji Kandydatka prowadziła zajęcia dydaktyczne m.in.:

- a) dla studentów analityki medycznej: z toksykologii; higieny i epidemiologii; biologicznych i chemicznych zanieczyszczeń środowiska spowodowanych działalnością człowieka; diagnostyki morfologicznej grzybów trujących i roślin oraz analizy toksykologicznej substancji psychoaktywnych,
- b) dla studentów kierunku żywienie człowieka i dietetyka: z diagnostyki laboratoryjnej w dietoterapii oraz nowoczesnej diagnostyki medycznej.

Obecnie (od 2021 r.) dr Milena Ściskalska prowadzi zajęcia dydaktyczne m.in.:

- a) dla studentów farmacji: z biochemii; farmacji praktycznej; nowatorskich wyrobów tytoniowych i e-papierosów; substancji psychoaktywnych pochodzenia naturalnego; dwóch oblicz dopingiu,
- b) dla studentów analityki medycznej: z biochemii klinicznej, dwóch oblicz dopingiu,
- c) dla studentów dietetyki: z biochemii ogólnej i żywności; podstaw diagnostyki laboratoryjnej; nowoczesnej diagnostyki laboratoryjnej.

Dr M. Ściskalska była promotorem ośmiu prac magisterskich (2019-2022) oraz opiekunem 6 prac magisterskich. Habilitantka pełniła również funkcję promotora pomocniczego w jednym ukończonym przewodzie doktorskim (dr Moniki Ołdakowskiej), a obecnie pełni tę funkcję w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora mgr Dominice Kunachowicz.

Podsumowanie: jak wynika z dokumentacji Kandydatka ma duże doświadczenie dydaktyczne.

7. Osiągnięcia organizacyjne, popularyzujące naukę i członkostwo w towarzystwach naukowych

Do najważniejszych wskazanych w autoreferacie osiągnięć organizacyjnych Kandydatki można zaliczyć (chronologicznie) funkcję m.in:

- Przewodniczącej Koła Naukowego przy Katedrze i Zakładzie Biomedycznych Analiz Środowiskowych (2011/2012),
- Członka Rady Doktorantów Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (2012-2014),
- Członka Senackiej Komisji Wydawniczej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (2012-2016),
- Członka Wydziałowej Komisji Rekrutacyjnej (2017/2018),
- Członka Wydziałowego Zespołu ds. przygotowania dokumentacji akredytacyjnej na kierunku analityka medyczna (2018/2019),
- Członka komitetów organizacyjnych wykładów popularnonaukowych, warsztatów konferencji krajowych (m.in. Kolory biotechnologii)

W ramach działalności popularyzatorskiej dr M. Ściskalska przygotowała m.in. 2 filmy edukacyjne („Kolorowy świat małego chemika” i „Tęczowe laboratorium małego naukowca”) dla uczniów szkół podstawowych w ramach Dolnośląskiego Festiwalu Nauki (2012 i 2022 r).

Habilitantka była recenzentem ok. 30 publikacji w czasopismach międzynarodowych z IF tj. m.in. Drug and Chemical Toxicology (2) , Experimental and Toxicologic Pathology (1) , International Journal of Environmental Research and Public Health (4), Antioxidants (5), International Journal of Molecular Sciences (4).

Dr Milena Ściskalska jest członkiem (a) Polskiego Towarzystwa Biochemicznego; (b) Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego.

Podsumowanie: działalność organizacyjną Kandydatki oceniam wysoko.

8. Nagrody i wyróżnienia

W 2014 roku otrzymała zespołową Nagrodę Organizacyjną Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu za pracę w zespole doradczym ds. kształcenia na kierunku analityka medyczna.

W roku 2022 otrzymała nagrodę dydaktyczną Rektora Uniwersytetu Medycznego za opiekę nad organizacją studencką (opiekun Studenckiego Towarzystwa Diagnostów Laboratoryjnych).

W 2018 i w 2022 roku uzyskała Indywidualną Nagrodę Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (I stopnia) za osiągnięcia w pracy naukowej, natomiast w 2017 oraz w 2021 otrzymała Zespołową Nagrodę Rektora Uniwersytetu Medycznego za osiągnięcia w pracy naukowej.

Wnioski końcowe:

Po zapoznaniu się z dokumentacją przedłożoną przez dr Milenę Ściskalską, niniejszym stwierdzam, że osiągnięcie naukowe pt.: *„Udział glutationu i enzymów antyoksydacyjnych w równowadze pro/antyoksydacyjnej u osób zdrowych i pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki ze szczególnym uwzględnieniem poliformizmów w genach kodujących te enzymy”* i dorobek naukowy Kandydatki spełnia wymagania stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego **w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne** zgodnie z art. 219 ust 1, pkt 2 i 3 ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. (Dz.U. z 2021 poz. 478 ze zm.).



Kraków, 31 października 2023 r.