

Biała Podlaska 29.04.2024 r.

Małgorzata Chalimoniuk
AWF Józefa Piłsudskiego w Warszawie
Fila Biała Podlaska,
Wydział Wychowania Fizycznego i Zdrowia
ul. Akademicka 2,
21-500 Biała Podlaska

Ocena

osiągnięcia naukowego oraz dorobku naukowego dr Adrianny Kubis-Kubiaka na stopień doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne

1. Kariera naukowa i zawodowa

Pani dr n. med. **dr Adrianna Kubis-Kubiak** uzyskała tytuł magistra w dziedzinie biotechnologii na podstawie pracy pt. „Izolacja białek o niskiej masie cząsteczkowej z siary owczej” na Uniwersytecie Wrocławskim Wydziale Biotechnologii w 2000 r. (promotor: ” prof. dr hab. Antoniego Polanowskiego).

W 2008 r. uzyskała stopień naukowy doktora nauk biologicznych w zakresie biochemii na podstawie rozprawy doktorskiej pt. ”Właściwości regulatorowe kompleksu PRP - Kolostryliny® i jej składnika nonapeptydowego. Modulacja różnicowania i funkcji linii komórkowych oraz fibrilogeneza peptydu Aβ42” wykonanej w Laboratorium Biotechnologii Białek Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Wrocławskiego; we współpracy w Laboratorium Immunochemii, Katedry Chemii Ogólnej, Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN)”. Promotorem była prof. dr hab. Maria Janusz i prof. Antoni Polanowski. Recenzenci: Prof. dr hab. Andrzej Gamian (IiTD PAN Wrocław) i Prof. dr hab. Maria Malicka-Błąskiewicz (Wydz. Biotech, UW Wrocław).

W latach 2004-2022 odbyła 8 różnych kursów i szkoleń doskonalących umiejętności technik badawczych, między innymi technik biologii molekularnej, mikroskopii sił atomowych, wykorzystania QuPath-programu do analizy obrazów mikroskopowych, szkolenia w celu uzyskania pozwoleń do prowadzenia badań na zwierzętach oraz umiejętności pisanie publikacji i projektów grantowych.

2. Miejsca pracy z podaniem zajmowanych stanowisk lub pełnionych funkcji

W latach 2002 - 2003 Kandydatka pracowała jako wolontariusz w Laboratorium Immunochemii, Katedry Chemii Ogólnej, Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk.

W latach 2003 - 2008 -była doktorantem dziennych studiów doktoranckich w Laboratorium Biotechnologii Białek Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Wrocławskiego a pracę doświadczalną wykonywała w Laboratorium Immunochemii, Katedry Chemii Ogólnej, Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk.

W latach 2008 - 2013 przebywała na stażu post-doktorskim w Laboratorium Neuropatologii Oddziału Neurologii V, I.R.C.C.S. Narodowy Instytut Neurologiczny "Carlo Besta", Mediolan, Włochy.

Od 2014 do 2016 pracowała na stanowisko adiunkta w Katedrze i Zakładzie Toksykologii Wydziału Farmacji Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Od 2016 do chwili obecnej Kandydatka jest kierownikiem Pracowni Toksykologii Molekularnej w Katedrze i Zakładzie Toksykologii Wydziału Farmacji.

3. Dorobek naukowy (publikacje i komunikaty zjazdowe) i dane bibliometryczne

Pani dr Adrianna Kubis-Kubiak przedstawiła do oceny 20 publikacji, w tym 11 poza osiągnięciem naukowym, W tym 4 prace oryginalne (2 przed i 2 po doktoracie), 7 prac poglądowych (przed 2, po 5) z listy filadelfijskiej o sumarycznym współczynniku oddziaływania (IF; 71.191 tym przed 5.772, po- 65,419). Kandydatka jest 8 razy pierwszym autorem. 3 prace oryginalne z 2023 r. przedstawione do oceny są nie opublikowane dlatego powinna zostać wyłączone z oceny dorobku. Sumaryczna punktacja ministerialna jej dorobku wynosi 1332 pkt (52 przed i 1280 po doktoracie). Kandydatka przedstawiła 6 publikacji jako osiągnięcie naukowe o sumarycznym współczynniku oddziaływania IF=31.009, punktacja ministerialna tego osiągnięcia wynosi 760 pkt. Dr Adrianna Kubis-Kubiak prezentowała swoje Dr wyniki badań na 11 konferencjach w tym 7 międzynarodowych i 4 krajowych.

Dorobek naukowy przed uzyskaniem stopnia doktora obejmuje 4 prac w tym 2 prace oryginalnych z IF, sumaryczny Impact Factor (IF) uzyskany za publikacje bez streszczeń i suplementów wynosi 5.772 (MEiN 52pkt), gdzie pierwszym autorem jest w 3 publikacjach.

Dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia doktora obejmuje 10 prac w tym **3 prace nie są opublikowane ani przyjęte do druku**, co powoduje, że należy do dorobku zaliczyć tylko 7 prac z IF, w tym 5 przeglądowych, sumaryczny Impact Factor (IF) uzyskany za publikacje bez

streszczeń i suplementów wynosi 34.328 (MEiN520 pkt) gdzie pierwszym autorem jest w 1 publikacji poglądowej.

Indeks Hirscha tego dorobku to 10 oraz liczba cytowań to 339 (bez autocytpwań 335 wg bazy Web od Science.

Oznacza to, że główna aktywność naukowa Kandydatki przypada na okres po uzyskaniu stopnia naukowego doktora nauk biologicznych i uległ on w tym okresie powiększeniu w stosunku do okresu przed doktoratem, ale należy zaznaczyć, że w tym okresie poza osiągnięciem zbyt mały udział prac oryginalnych w dorobku.

Podsumowując, po mimo moich uwag, dane bibliometryczne wskazują, że dorobek naukowy dr Adrianny Kubis-Kubiak spełnia wymogi stawiane osobom ubiegającym się o stopień doktora habilitowanego.

4. Ocena formalna i merytoryczna osiągnięcia naukowego pt. „Analiza mechanizmów patofizjologicznych leżących u podstaw progresji choroby Alzheimer’a ze szczególnym wpływem zaburzeń metabolicznych”

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl publikacji składający się z 6 publikacji o sumarycznym współczynniku oddziaływania 31.009 i punktacji ministerialnej 760 pkt. W pięciu publikacjach Kandydatka jest pierwszym a w 4 także korespondencyjnym autorem, a jednej pracy drugim autorem. Pierwsza praca z cyklu jest przeglądem systematycznym, druga pracą poglądową a pozostałe 4 prace są publikacjami oryginalnymi. Dominujący udział Kandydatki w ich powstaniu publikacji potwierdzają oświadczenia współautorów.

W skład cyklu wchodzi następujące publikacje:

1. **Kubis-Kubiak A.**, Rorbach-Dolata A., Piwowar A. (2019) Crucial players in Alzheimer's disease and diabetes mellitus: friends or foes? Mech. Ageing Dev. 181:7-21. DOI: 10.1016/j.mad.2019.03.008 IF: 4,304 Pkt. MEiN: 100
2. **Kubis-Kubiak A.**, Dyba A., Piwowar A. (2020) The interplay between diabetes and Alzheimer's disease - in the hunt for biomarkers. Int. J. Mol. Sci. 21;8:2744. DOI:10.3390/ijms21082744 IF: 5,923 Pkt MEiN: 140

3. Wiatrak, B., **Kubis-Kubiak, A.**, Piwowar, A., Barg, E. (2020). PC12 Cell Line: Cell Types, Coating of Culture Vessels, Differentiation and Other Culture Conditions. *Cells*, 9(4), 958. DOI: 10.3390/cells9040958 IF:6.600 Pkt. MEiN: 140
4. **Kubis-Kubiak A.**, Wiatrak B, Piwowar A. (2021) The Impact of High Glucose or Insulin Exposure on S100B Protein Levels, Oxidative and Nitrosative Stress and DNA Damage in Neuron-Like Cells. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(11):5526. DOI: 10.3390/ijms22115526 IF:6.208 Pkt. MEiN: 140
5. **Kubis-Kubiak A.**, Wiatrak B., Piwowar A. (2022) Hyper-glycaemia or insulinemia modulates S100B, S100A8, amyloid β 1-40 and 1-42 secretion and induce morphological changes in dopaminergic neurons. *Biomed. Pharmacother.* 156:113869. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113869 IF: 7.419 Pkt MEiN: 100
6. **Kubis-Kubiak A.**, Wiatrak B., Piwowar A. (2023) Comparison of physiological state and conditions imitating the comorbidity of type 2 diabetes with Alzheimer's disease. The impact on: proliferation, H₂O₂, A β 42, S100A8, S100B levels, neuronal protrusion and neurogenesis. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research* 2023;80(4) DOI (not registered): 10.32383/appdr/171296 (przyjęta do druku) IF: 0.555 Pkt MEiN: 140

Cykl publikacji jest serią monotematycznych badań dotyczących analizy mechanizmów patofizjologicznych leżących u podstaw progresji AD ze szczególnym uwzględnieniem wpływu zmian metabolicznych obserwowanych w T2DM.

Habilitantka podejmuje próbę wyjaśnienia związku między cukrzycą typu 2 a AD testując hipotezę „AD jako specyficzna forma choroby cukrzycy mózgu o nazwie cukrzycy typu 3”. Dr A.Kubis-Kubiak weryfikowała tę hipotezę poprzez realizację następujących celów szczegółowych:

1. wyszukanie biomarkerów łączących T2DM z początkiem i rozwojem AD oraz zwrócenie uwagi na nieznanne lub słabo zbadane szlaki leżące u podstaw tej koegzystencji (przegląd systematyczny),
2. analiza i charakterystyka potencjalnych nowych biomarkerów rozwoju AD u pacjentów w współistniejącą cukrzycą typu 2 (praca pogładowa),
3. scharakteryzowanie modelu badawczego łączącego zaburzenia metaboliczne zachodzące w tkance nerwowej z patogenezą zmian neurodegeneracyjnych z wykorzystaniem dwóch różnych wariantów linii komórkowej PC12 i opisanie ich różnicowania i przyrostu wypustek neuronalnych po zastosowaniu ludzkiego i

szczurzego NGF na różnych podłożach, (który był wykorzystany w dwóch następnych pracach)

4. analiza roli białka S100B w korelacji ze stresem oksydacyjnym i nitrozowym w zaburzonej homeostazie glukozy/insuliny w zróżnicowanych komórkach linii PC12,
5. zbadanie białka S100B i S100A8 jako mediatora zaburzeń metabolicznych występujących w neuronach dopaminergicznych,
6. ocena wpływu Abeta 40 i Abeta 25-25 na proliferację poziom H_2O_2 , Abeta 42, S100A8, S100B protruzję i neurogenezę w warunkach hyperinsulinemii i glikemii.

W realizacji swoich celów badań Habilitantka wykorzystwała model linii komórkowej PC12 łączący zaburzenia metaboliczne zachodzące w tkance nerwowej z patogenezą zmian neurozwyrodnieniowych co pozwoliło na realizację postawionych celów badań i powiązania zidentyfikowanych biomarkerów S100 β , S100A8 z amyloidem 25-35, próbę wyjaśnienia mechanizmów patofizjologicznych leżących u podstaw progresji AD z uwzględnieniem roli białek S100B. Zastosowany model badawczy linii komórkowej PC12 poddany różnicowaniu NGF nie budzi zastrzeżeń, chociaż należy pamiętać o pewnych ograniczeniach w stosunku do modeli zwierzęcych AD i T2DM czy badań na ludziach. Habilitantka w swoich badaniach zastosowała szereg nowoczesnych adekwatnych technik badawczych.

Do oryginalnych osiągnięć Habilitantki, opisanych w cyklu publikacji, zaliczyłabym wykazanie przez Kandydatkę, że:

- ✓ analiza prac przedstawiająca mechanizmy patofizjologiczne powodujące progresję choroby Alzheimera uwzględniając wpływ zaburzeń metabolicznych co pozwala, zdaniem Kandydatki wytypować nowe biomarkery do wczesnego diagnozowania AD oraz ich rolę w mechanizmie progresji AD.
- ✓ hiperglikemia pozakomórkowa wpływa na wrażliwość ATP na kanały potasowe w neuronach i astrocytach oraz przyczynia się do powstania i progresji AD poprzez współzawodnictwo z A β o enzym rozkładający insulinę,
- ✓ rozpad A β jest zależny od szlaku kinazy IP $_3$ a zwiększone stężenie insuliny w krążeniu prowadzi do akumulacji A β co powoduje zwiększenia odkładania się blaszek starczych oraz splotów neurofibrylarnych w mózgu i rozwój AD,

- ✓ wykazanie silnego związku zaburzeń metabolicznych (hiperglikemii) na metabolizm neuronalny i potencjalną neuroprotekcijną rolę białka S100B w neurodegeneracji i rozwoju AD w tych warunkach,
- ✓ średnie i wysokie stężenie glukozy powodowały statystycznie istotny wzrost wydzielania białka S100B i S100A8, co sugeruje ich modulującą rolę w zaburzeniach metabolicznych występujących w zmianach neuropatologicznych i mogą one mieć działanie neuroprotekcje na neurony.

Ten cykl badań należy zaliczyć do przedklinicznych badań podstawowych pokazujących związek między zaburzeniami metabolicznymi a rozwojem i progresją AD z uwzględnieniem roli rodziny białek S100 w patomechanizmie AD. Badania wymagają kontynuacji na modelach zwierzęcych i pacjentach z AD aby wykazać ich zastosowanie aplikacyjne, szczególnie w diagnostyce choroby AD. Wyniki tych badań niemniej jednak pozwalają lepiej rozumieć problematykę zaburzeń neurodegeneracyjnych występujących w przebiegu AD i propozycja nazwania tej choroby cukrzycą „typu 3” przez niektórych naukowców. Należy podkreślić, że część badań szczególnie rola białek S100 w rozwoju i progresji AD należy zaliczyć do oryginalnych badań nowatorskich. Należy podkreślić, że ten cykl publikacji spełnia wszystkie kryteria, które są wymagane od Kandydatów aplikujących o nadanie stopnia doktora habilitowanego

5. Ocena w zakresie pozostałych osiągnięć dr Adrianna Kubis-Kubiak

5.1. Ocena dorobku naukowego

Pozostały dorobek naukowy poza osiągnięciem naukowym można podzielić na część 1) badawczą (4) i 2) przeglądową zaliczany do badań wtórnych, gdzie ta część stanowi większą część dorobku (7prac).

Dr Adrianna Kubis-Kubiak uczestniczyła w badaniach dotyczących:

- 1) poznania mechanizmu działania kompleksu białkowego bogatego w prolinę (PRP) zwanego kolostrynniną wykazującego działania terapeutyczne w AD, badanie wpływu na agregację A β 42, na poziom Ca²⁺ w komórkach HL-60 oraz stres oksydacyjny (badania umieszczone w rozprawie doktorskiej doktorskiej)
- 2) analiza potencjalnie występowania specyficznej heterogenności molekularnej wyodrębnionych wyraźnych profili agregatów A β i określenie ich cech

- 3) analiza różnic w profilach molekularnych wpływających na właściwości fizykochemiczne agregatów A β , które mogą być zaangażowane w generowanie różnych fenotypów AD,
- 4) ocena działania hamującego związków pochodzenia roślinnego (polifenoli) na aktywność α -amylazy w surowicy krwi pacjentów z różnymi zaburzeniami glukozy,
- 5) badanie terapeutycznego działania ekstraktu z kory francuskiej sosny nadmorskiej w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi.

Dr Adrianna Kubis-Kubiak w swoim dorobku ma szereg prac poglądowych (7) związanych z problematyką prowadzonych badań związanych z zaburzeniami metabolicznymi, procesami neurodegeneracyjnymi, które pomagały jej dobrze planować przeprowadzić własne eksperymenty i badania oraz wykorzystać czas związany barkiem finansowania badań.

Należy podkreślić, że liczne współpraca z krajowymi i zagranicznymi ośrodkami aukowymi oraz odbyte staże pozwoliły Habilitantce na poznanie nowych technik badawczych, metod analitycznych, molekularnych, immunochemicznych, hodowli komórkowych, technik obrazowania oraz metod stosowanych w farmakologii, które skutecznie wykorzystywała w swojej pracy naukowej. Badania Kandydatki poza osiągnięciem naukowym dotyczyły badań z dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu dyscyplinie nauki farmaceutyczne ale szczególnie ich ilość budzi trochę niedosytu w porównaniu do osiągnięcia naukowego.

5.2. Staże i współpraca z innymi ośrodkami

Dr Adrianna Kubis-Kubiak współpracowała z Katedrą Farmakologii, Wydziału Lekarskiego, Katedrą Diagnostyki Laboratoryjnej i Pracownią Przesiewowych Testów Aktywności Biologicznej i Gromadzenia Materiału Biologicznego, Katedrą i Zakładem Farmakognozji Wydziału Farmaceutycznego, UM we Wrocławiu, z Kliniką Neurochirurgii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu.

Odbyła trzy staże naukowe w ośrodkach zagranicznych: 4.5 roczny staż po doktoracie w Laboratorium Neuropatologii Narodowego Instytutu Neurologicznego Mediolanie we Włoszech (2008-2013, 10 dniowy staż w Center for Alternatives to Animal Testing Johns Hopkins University Baltimore USA (2020r.), 1 miesięczny staż w Laboratorium Biomodel Platform for Human Research w Achucarro Basque Center for Neuroscience Research, Bilbo Hiszpania (2023r.). Te współprace zaowocowały wspólnymi publikacjami lub prezentacją wyników na konferencjach miedzynawodowych.

5.3. Udział w realizacji pozauczelnianych projektów naukowych

Habilitantka uczestniczyła w realizacji jako wykonawca 2 projektów naukowych finansowanych ze środków NCN, jednym projekcie z „Regionalnej Inicjatywy Doskonałości finansowanym przez MEiN, kilku projektach międzynarodowych podczas stażu post-doc (Grant Alzheimer Association, TR16 Telethon). Była kierownikiem grantu Miniatura 6 finansowanego przez NCN.

5.4. Udział jako członek w Komitetach organizacyjnych konferencji i towarzystwach naukowych

Była członkiem Komitetu Organizacyjnego Sympozjum Naukowego we Wrocławiu i 2 Międzynarodowych Konferencji we Wrocławiu.

5.5. Charakterystyka działalności dydaktycznej, organizacyjna Kandydatki

Pani **dr Adrianna Kubis-Kubiak** prowadziła zajęcia dydaktyczne z przedmiotu „Toksykologii dla studentów kierunku farmacja, analityka medyczna, wykłady i ćwiczenia z farmakoepidemiologii dla studentów farmacji. Prowadziła zajęcia z toksykologii dla studentów Erasmusa w języku angielskim i włoskim. Prowadziła zajęcia fakultatywne dla studentów IV roku kierunku farmacji i analityki Medycznej „Wykorzystywanie technik PCR w naukach medycznych i badaniach toksykologicznych”

Była promotorem 12 prac magisterskich, opiekunem 2 prac magisterskich oraz recenzowała 7 prac magisterskich.

5.6. Nagrody i wyróżnienia

Kandydatka otrzymała cztery stypendia: 1) z Fundacji Rodziny Hoppebrouwers (2007-2008 i 2) stypendium z Fundacji dr Emila Niedzwierskiego (2018) , 3) z Funduszu Naukowego OS2 RID finansowanego z projektu pt” Wrocławskiego UM jako Regionalne Centrum Doskonałości w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu”(2019-2020), 4) programu Erasmus+ (2021).

Habilitantka otrzymała dwukrotnie Nagrodę Zespołową I stopnia (2019, 2020,) dwie Nagrody Indywidualne I stopnia (2021,2022) i jedną Nagrodę Indywidualne II stopnia (2020) JM Rektora UM we Wrocławiu za działalność naukową.

7. Wniosek końcowy

Przedstawione przez dr Adrianna Kubis-Kubiak opracowanie habilitacyjne jest oryginalnym osiągnięciem naukowym. Merytorycznie mieści się w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu i może stanowić podstawę do nadania stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne. Pozostały dorobek mieści się także w tej dyscyplinie naukowej, chociaż mógłby być ilościowo bogatszy. Należy podkreślić, że ten niewielki mankament jest silnie kompensowany przez pozostałe aktywności Kandydatki związane z jej działalnością naukową. Kandydatka posiada wystarczające doświadczenie naukowe, organizacyjne i dydaktyczne umożliwiające awans naukowy na stopień doktora habilitowanego. Co istotne, dr Adrianna Kubis-Kubiak w swojej pracy naukowo-badawczej po uzyskaniu stopnia doktora podniosła swoje kwalifikacje i rozwinęła swój warsztat technik badawczych. **Stwierdzam, że osiągnięcia naukowe, dydaktyczne i organizacyjne Kandydatki spełniają wszystkie wymogi ustawowe, jakie stawiane są w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego, dlatego wniosek w przedmiotowej sprawie uważam za uzasadniony i w pełni go popieram.** W związku z powyższymi faktami, powołując się na przepisy aktualnie obowiązujące w Polsce w zakresie nadawania stopni naukowych i tytułu naukowego (prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, Dz. U. z 2018 r., art. 219 ust 1pkt 2 i 3 ustawy z późniejszymi zmianami Dz. U. z 2023 poz.742 ze zm), **rekomenduję Wysokiej Radzie Dyscypliny nauk medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o nadanie dr Adrianna Kubis-Kubiak stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.**

Margareta Anielinow