

Łódź, 26 04 2024 r.

prof. dr hab. n. med. Agnieszka Piastowska-Ciesielska
Zakład Hodowli Komórkowych i Analiz Genomowych
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Żeligowskiego 7/9
90-752 Łódź

Recenzja dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego
dr Adriany Kubis-Kubiak
w postępowaniu o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w
dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplina nauki farmaceutyczne.

Podstawą formalną przygotowania recenzji jest decyzja Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z dnia 25 stycznia 2024 w sprawie powołania na Recenzenta w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego dr Adriany Kubis-Kubiak w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Przedmiotem recenzji jest ocena osiągnięć naukowych w świetle wymagań określonych w art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2023 poz. 742).

Przesłane dokumenty (w formie papierowej) spełniają wymogi formalne wynikające z w/w Ustawy i stanowią wystarczającą podstawę do przeprowadzenia oceny osiągnięć i aktywności naukowej Habilitantki.

Sylwetka Kandydatki

a. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe:

Dr n.biol. Adriana Kubis-Kubiak dyplom ukończenia studiów pierwszego stopnia (**licencjata biotechnologii**) uzyskała w 2000 roku na Wydziale Biotechnologii Uniwersytetu Wrocławskiego. Dwa lata później (2002 roku) uzyskała **stopień magistra biotechnologii** również na Uniwersytecie Wrocławskim.

W latach 2003 - 2008 Kandydatka odbywała **studia doktoranckie** w Laboratorium Biotechnologii Białek Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Wrocławskiego pracę doświadczalną realizowała w Laboratorium Immunochemii, Katedry Chemii Ogólnej, Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk. **Stopień naukowy doktora nauk biologicznych w zakresie biochemii** uzyskała w 2018 roku na podstawie rozprawy doktorskiej pt.: "Właściwości regulatorowe kompleksu PRP – Kolostryny [®] i jej składnika nonapeptydowego. Modulacja różnicowania i funkcji linii komórkowych oraz fibrogenesa peptydu A β 42".

b. przebieg pracy naukowo-zawodowej Kandydatki:

W latach 2002 - 2003 współpracowała z **Laboratorium Immunochemii, Katedry Chemii Ogólnej**, Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk.

W latach 2008 - 2013 **odbyła staż typu Post-Doc** w Laboratorium Neuropatologii Oddziału Neurologii V, I.R.C.C.S. Narodowy Instytut Neurologiczny "Carlo Besta", Mediolan, Włochy.

28.02-10.03.2020r. odbyła staż naukowy w Center for Alternatives to Animal Testing, John Hopkins University, Baltimore, MD, USA gdzie rozwijała umiejętności z zakresu rozwoju i hodowli kokultur organotypowych 3D takich jak: BrainSphere i LUHMES, oceny neurotoksyczności, profilowania transkryptomu i analiza proteomiczna.

19.06.2023-07.07.2023r. odbyła staż badawczy w Laboratorium Biomodel Platform for Human Research w „Achucarro” Basque Center for Neuroscience Research, Bilbao, Hiszpania. Gdzie rozwijała umiejętności z zakresu technik hodowli ludzkich organoidów

mózgowych, jak również prowadziła badania z wykorzystaniem tych organoidów sprawdzając potencjalne działania terapeutycznego ekstraktu z kory francuskiej sosny nadmorskiej (Pinus Pinaster, Pycnogenol®) w leczeniu zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi.

Od roku 2014 do chwili obecnej – zatrudniona jest na stanowisku adiunkta w Katedrze i Zakładzie Toksykologii Wydziału Farmacji Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Analiza dorobku naukowego w tym osiągnięcia naukowego i istotniej aktywności naukowej

Dorobek naukowy Kandydatki, parametry bibliometryczne

Dorobek naukowy Kandydatki składa się łącznie z piętnastu prac w tym trzech opublikowanych przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora nauk biologicznych, dwunastu opublikowanych po uzyskaniu stopnia naukowego doktora. Dwie z trzech prac opublikowanych przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora ukazały się w czasopismach posiadających „impact factor”. Z prac opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora sześć to oryginalna pełnotekstowe prace naukowe opublikowane w czasopismach posiadających „impact factor” kolejne sześć to prace poglądowe również opublikowane w czasopismach posiadających „impact factor”.

Zgodnie z dokumentem przygotowanym przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu – Dział Bibliografii i Bibliometrii (z dnia 20.09.2023 podpisanym przez Beatę Majewską) **łączy IF Habilitantki wynosi 70,636 a punktacja MEiN – 1192,0.** Liczba cytowań wg Web of Science wynosiła 337 (bez autocytoowań), a Indeks Hircha – 10. **IF Habilitantki bez cyklu wynosi 40,1 a punktacja MEiN – 572,0.**

Należy odnotować, że Kandydatka w swoim autoreferacie podaje odmienny sumaryczny IF dla cyklu publikacji artykułów stanowiących osiągnięcie naukowe. Przyczyną tej różnicy jest nie włączenie do analizy bibliometrycznej publikacji oznaczonej w Autoreferacie jako P6. *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, Aβ42, S100A8, S100B levels, neuronal protrusion and neurogenesis. Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research 2023;80(4) DOI (not registered): 10.32383/appdr/171296 IF: 0,555 Pkt MEiN: 140.*

Publikacja ta jest opatrzona następującymi danymi odnośnie procesu redakcyjno-wydawniczego „Otrzymano 5 czerwca 2023 r. Otrzymano w poprawionej formie 21 czerwca 2023 r., **Zaakceptowano 16 sierpnia 2023 r. Opublikowano on-line: 17 października 2023 r**”. Artykuł zaakceptowano przed wysłaniem wniosku o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego, który datowany jest na dzień 27 września 2023, w związku z tym jako Recenzent ujęłam go w ocenie dorobku Kandydatki.

Ocena osiągnięcia naukowego będącego przedmiotem postępowania o nadaniu stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplina nauki farmaceutyczne

Jako osiągnięcie naukowe Kandydatka przedstawia spójny cykl publikacji zatytułowany „Analiza mechanizmów patofizjologicznych leżących u podstaw progresji choroby Alzheimer’a ze szczególnym uwzględnieniem wpływu zaburzeń metabolicznych”.

Prace wchodzące w skład cyklu:

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

Prace opublikowano w latach 2019-2023, ich łączny współczynnik oddziaływania Impact Factor według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania, wynosi **31,009 co odpowiada 760 punktom Ministerstwa Edukacji i Nauki**. Habilitantka w pięciu pracach przedłożonego cyklu jest pierwszym autorem zaś w jednej drugim. Należy odnotować wysoki deklaracyjny wkład Kandydatki w powstałe prace. Dwie z sześciu prac tworzących cykl to pracy przeglądowe, trzy z sześciu zostały opublikowane w czasopiśmie należącym do wydawnictwa MDPI. Najniższy IF=0,555 ma publikacja oryginalna, która ukazała się w Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research a najwyższy IF=7,419 publikacja oryginalna, która ukazała się w Biomed. Pharmacother.

Jako cel naukowy osiągnięcia Kandydatka wskazuje próbę wyjaśnienia mechanizmów patofizjologicznych leżących u podstaw progresji Choroby Alzheimera (AD) ze szczególnym uwzględnieniem wpływu zmian metabolicznych obserwowanych w cukrzycy typu 2 (T2DM). W realizacji tego głównego celu Habilitantka wyznaczyła sobie cele szczegółowe których efekty realizacji upubliczniła w kolejnych publikacjach. Poszczególne cele dotyczyły:

- Analizy oraz charakterystyki biochemicznych procesów leżących u podstaw współistnienia AD z T2DM (P1)- pierwszy cel wskazujący na zasadność prowadzonych badań;
- analizy i charakterystyki potencjalnych nowych biomarkerów rozwoju AD u pacjentów w współistniejącą cukrycą typu 2 (P2)- drugi cel wskazujący na zasadność prowadzonych badań;
- optymalizacji komórkowego modelu badawczego stosowanego w badaniach łączących zaburzenia metaboliczne zachodzące w komórkach tkanki nerwowej z patogenezą zmian neurozwyrodnieniowych u osób w podeszłym wieku (P3)- pierwszy cel praktyczny, metodologiczny;

- analizy roli białka S100B w korelacji ze stresem oksydacyjnym i nitrozowym w zaburzonej homeostazie glukozy/insuliny w zróżnicowanych komórkach linii PC12 (P4)- drugi cel praktyczny;
- białka S100B oraz S100A8 jako mediatorów zaburzeń metabolicznych występujących w neuronach dopaminergicznych (P5)- trzeci cel praktyczny;
- oceny wpływu A β 40 oraz A β 25-35 na proliferację, poziom H₂O₂, A β 42, S100A8, S100B, protrużenie neuronów i neurogenezę w warunkach hyperinsulinemii i glikemii (P6)- czwarty cel praktyczny.

Starzejące się społeczeństwo w którym odsetek ludzi w podeszłym wieku z zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 (T2DM) cierpiących jednocześnie na choroby o podłożu neurodegeneracyjnym stale wzrasta stymuluje do poszukiwania związków między tymi dwoma odrębnymi jednostkami chorobowymi. Choroba Alzheimerera (AD) jest najczęstszą chorobą neurodegeneracyjną związaną z demencją u osób starszych i stanowi jeden z głównych problemów zdrowia publicznego w społeczeństwach uprzemysłowionych. AD dotyka dziesiątki milionów osób na całym świecie i charakteryzuje się odkładaniem toksycznych białek, znanych jako β -amyloid (A β) i fosfo- (p-)Tau, w mięszu mózgu i mózgowych naczyniach krwionośnych, co powoduje utratę neuronów i upośledzenie funkcji poznawczych. Najczęściej obserwowanym podtypem choroby jest późno rozwijająca się postać z wieloczynnikową etiopatogenezą, zaś tylko u około 1-5% przypadków AD to szybko postępująca forma związana z autosomalnymi dominującymi mutacjami genu missense w preseniline 1, preseniline 2 lub białka prekursorowego amyloidu (APP). AD i T2DM mają pewne wspólne cechy, ponieważ obie mają długie fazy prodromalne i są przewlekłymi, złożonymi jednostkami chorobowymi. AD jest zaburzeniem głównie pojedynczego narządu - mózgu, z drugiej strony T2DM charakteryzuje się wielonarządowym uszkodzeniem. Chociaż w pierwszej chwili te dwie choroby zdają się nie mieć ze sobą wiele wspólnego to jednak upośledzona sygnalizacja insulinowa, przewlekła hiperglikemia, glukotoksyczność, zaburzenia mechanizmu sygnalizacji kinazy syntazy glikogenu 3 β , nagromadzenie zaawansowanych produktów końcowych glikacji (AGE) czy dysfunkcja mitochondriów mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie zarówno AD, jak i w powikłaniach cukrzycowych.

Prace badawcze Pani dr Adriana Kubis-Kubiak stanowiące podstawę ubiegania się o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego m.in. wykazały, że hiperglikemia pozakomórkowa wpływa na funkcjonowanie wrażliwych na adenozyotrójfosforan kanałów potasowych zlokalizowanych w neuronach i astrocytach. Ponadto hiperinsulinemia przyczynia się do powstawania i progresji AD poprzez współzawodnictwo z $A\beta$ o enzym rozkładający insulinę. Rozpad $A\beta$ jest zależny od szlaku kinazy 3-fosfatydyloinozytolu, a zwiększone stężenie insuliny w krążeniu prowadzi do akumulacji $A\beta$. Związek między T2DM a rozwojem AD nie został w pełni wyjaśniony i pomimo licznych badań w ostatnich latach nadal wysuwa się wiele hipotez. Obecnie przyjmuje się, że insulinooporność, upośledzony metabolizm glukozy w mózgu i procesy amyloidogenne prowadzą do postępujących procesów neurodegeneracyjnych. Rzeczywiście, uważa się, że upośledzona homeostaza glukozy zwiększa odkładanie się blaszek starczych oraz spletków neurofibrylarnych, co może przyczyniać się do manifestacji wczesnych objawów klinicznych. W swoich badaniach Kandydatka wykazała silnie toksyczny wpływ zaburzeń energetycznych na metabolizm neuronalny i potencjalną neuroprotekcijną rolę białka S100B oraz ich udział w zaburzeniach metabolicznych prowadzących do neurodegeneracji i rozwoju AD. Udowodniła również, że średnie i wysokie stężenia glukozy naśladujące stan przedcukrzycowy i cukrzycowy powodowały statystycznie istotne wydzielanie białka S100b i S100A8 do przedziału zewnątrzkomórkowego neuronów dopaminergicznych. Ponadto wzorce współczynników korelacji między tymi białkami wykazują podobne powiązania, co podkreśla możliwą skuteczną i modulującą rolę rodziny S100 w zaburzeniach metabolicznych występujących w zaburzeniach neuropatologicznych. Tym samym uzyskane wyniki potwierdzają, że przewlekła hiperglikemia lub insulinemia wpływają na metabolizm neuronów dopaminergicznych, zwłaszcza wewnątrzkomórkowe i zewnątrzkomórkowe stężenia białek z rodziny S100. Wydzielane przez komórki nerwowe w warunkach toksyczności wywołanej przez glukozę lub insulinę, białka z rodziny S100 mogą mieć działanie neuroprotekcyjne i zapewniać przetrwanie neuronów.

Prowadzone przez Kandydatkę badania opisują wzajemne oddziaływania niewielkich, lokalnych wahań w stężeniu glukozy lub insuliny i różnych form $A\beta$. Być może współzależność ta może być szczególnie istotna w środowisku silnie zależnym od energii, charakteryzującym tkankę neuronową. Kolejnym aspektem potencjalnie istotnym aspektem prowadzonych badań jest możliwa rola białek z rodziny S100 w homeostazie metabolicznej tkanki neuronowej. Istnieje

prawdopodobieństwo, że w przyszłości może to być podstawą do opracowania nowego, potencjalnie diagnostycznego biomarkera neuropatologicznych zmian komórkowych związanych z postępowaniem choroby Alzheimera. Niewątpliwie zależność między cukrzycą a rodziną białek S100 wymaga dalszych badań w celu wyjaśnienia mechanizmów działania i ustalenia, czy białka te mogą być celem diagnostycznych lub terapeutycznych dla tych współistniejących jednostek chorobowych.

Podsumowując, działalność naukowa dr n.biol. Adriana Kubis-Kubiak realizowana jest zgodnie z jej indywidualnymi i oryginalnymi pomysłami badawczymi. Prace, których jest autorką/współautorką posiadają cechy oryginalności i walor poznawczy w wymiarze międzynarodowym.

Ocena dodatkowych informacji o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

Dr Adriana Kubis-Kubiak od 2014 roku bierze czynny udział w prowadzeniu zajęć dydaktycznych dla studentów kierunku Farmacja, Analityka Medyczna, zajęcia w języku angielskim i włoskim z Toksykologii dla studentów programu Erasmus. Prowadziła również zajęcia w ramach praktyk studenckich dla studentów zagranicznych (Egipt, Turcja, Rumunia i Jordania) w ramach programu Student Exchange Program współorganizowanego przez Polskie Towarzystwo Studentów Farmacji. Od 2023 roku jest również zaangażowana w prowadzenie Studenckiego Koła Naukowe Toksykologiczne przy Katedrze i Zakładzie Toksykologii na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Dotychczas była promotorem 12 i opiekunem 2 prac magisterskich.

Bierze czynny udział w recenzowaniu prac międzynarodowych czasopismach o istotnym współczynniku oddziaływania jak Aging Cell (IF:7,8), Amyloides (IF:5,5), Neurochemical Research (IF:4,414).

Kandydatka regularnie od 2019 otrzymuje Nagrody Indywidualne/Zespołowe I/II stopnia przyznawane przez JM Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej. W 2018 r. Kandydatka uzyskała Stypendium Fundacji dr Emila Niedźwirskiego a w latach 2019-2020 r. była stypendystką Funduszu Naukowego OS2 RID

"Wrocławski Uniwersytet Medyczny jako Regionalne Centrum Doskonałości w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu".

Dr Adriana Kubis-Kubiak bierze aktywny udział w konferencjach naukowych o zasięgu krajowym i międzynarodowym.

Wiedze i doświadczenie dr Adrian Kubis-Kubiak doceniono powołując ją na członka Międzywydziałowego Zespołu ds. Dobrostanu Zwierząt, przy Centrum Badań Przedklinicznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Udziela się również w ramach działalności organizacyjnej i popularyzatorskiej, była członkiem Komitetu Organizacyjnego Sympozjum Naukowego pt. „Interdyscyplinarność współczesnej toksykologii” Wrocław, członkiem Komitetu Organizacyjnego Międzynarodowej Konferencji 3rd Wrocław Scientific Meetings oraz członkiem Komitetu Organizacyjnego Międzynarodowej Konferencji 4th Wrocław Scientific Meetings. Wielokrotnie prowadziła warsztaty pt.: „Młodzi detektywi na tropie toksycznych zagadek.” dla uczniów szkół podstawowych w ramach Dolnośląskiego Festiwalu Nauki.

Podsumowanie

Po zapoznaniu się z dokumentacją złożoną przez dr Adrianę Kubis-Kubiak oraz oceniając dotychczasowy dorobek naukowy stwierdzam, że spełnia wymagania dla osób ubiegających się o uzyskanie tytułu naukowego doktora habilitowanego. Dotychczasowego dorobku naukowego Kandydatki nie można ocenić jako wybitnego ale jej działalność naukowa, wnosi wkład w rozwój nauki. **Na podstawie analizy całokształtu dorobku naukowego, ze szczególnym uwzględnieniem 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. 2023 poz. 742) wnoszę o dopuszczenie Habilitantki do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego.**

prof. dr hab. n. med. Agnieszka Piastowska-Ciesielska

UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

Elektronicznie
podpisany przez
Agnieszka Wanda
Piastowska-Ciesielska
Data: 2024.04.30
12:06:36 +02'00'

Zakład Hodowli Komórkowych i Analiz Genomowych
Katedra Medycyny Molekularnej i Biotechnologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-752 Łódź, ul. Żeligowskiego 7/9
Tel. +48 797 604 091