

Kraków, 7 stycznia 2019 r.

Prof. Andrzej Starek
Collegium Medicum,
Uniwersytet Jagielloński
w Krakowie

Ocena

**osiągnięcia naukowego i dorobku naukowego
oraz działalności dydaktycznej i organizacyjnej**

**Pani dr n. farm. Marioli Śliwińskiej-Mossoń
adiunkta w Katedrze i Zakładzie Biomedycznych Analiz Środowiskowych
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
w związku z prowadzonym postępowaniem habilitacyjnym**

Podstawą prawną przygotowania poniższej oceny jest powołanie przez Centralną Komisję do Spraw Stopni i Tytułów na recenzenta w postępowaniu habilitacyjnym dr n. farm. M. Śliwińskiej-Mossoń.

Ocenę opracowano na podstawie materiałów dostarczonych przez Wydział Lekarski Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wraz z pismem przewodnim znak: DL/N/3658/2018 z dnia 28.11.2018 r.

1. Dane biograficzne i przebieg pracy zawodowej

Pani dr Mariola Śliwińska-Mossoń jest absolwentką Oddziału Analityki Medycznej Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, który ukończyła w 2003 r. uzyskując tytuł magistra analityki medycznej. Od 2007 r. do chwili obecnej jest zatrudniona w Katedrze i Zakładzie Biomedycznych Analiz Środowiskowych UMW, najpierw na stanowisku asystenta (2007-2009), a następnie adiunkta (od 2009 r.).

W 2003 r. uzyskała prawo wykonywania zawodu diagnosty laboratoryjnego. Ponadto ukończyła studia na Wydziale Nauk o Żywności Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu (2005 r.), studia doktoranckie na Wydziale Farmaceutycznym A.M. we Wrocławiu (2007 r.) oraz studia podyplomowe w Wyższej

Szkole Bankowej we Wrocławiu (2012 r.) uzyskując tytuły odpowiednio inżyniera technologii żywności i żywienia człowieka oraz menadżera projektu badawczo-rozwojowego.

W 2009 r. Habilitantka uzyskała stopień doktora nauk farmaceutycznych w zakresie biochemii klinicznej i toksykologicznej na rodzimym Wydziale Farmaceutycznym na podstawie dysertacji pt. „*Zaburzenie funkcji trzustki u pacjentów z przewlekłym stanem zapalnym i środowiskowo narażonych na dym papierosowy*”.

2. Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięciem naukowym stanowiącym podstawę postępowania habilitacyjnego, zgodnie z art.16 ust.2 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) jest cykl sześciu publikacji powiązanych tematycznie, pod wspólnym tytułem: „*Ocena biomarkerów funkcji trzustki u pacjentów z przewlekłymi schorzeniami tego narządu*”.

Wszystkie prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach. Sumaryczny współczynnik oddziaływania (IF) czasopism *Pancreatology*, *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, *Diabetes & Vascular Disease Research*, w których opublikowano prace, wynosi 14.898. Punktacja KBN/MNiSW tych czasopism ma wartość 160. Wartości IF powyższych czasopism z uwzględnieniem roku publikacji pracy wynoszą odpowiednio: 2.043, 1.553, 2.580, 2.042, 3.340 i 3.340. Podane wartości IF świadczą o uznanym poziomie naukowym wymienionych czasopism.

We wszystkich publikacjach Habilitantka jest pierwszym współautorem i autorem korespondencyjnym, co jednoznacznie wskazuje na Jej wiodącą rolę we wszystkich etapach powstawania publikacji, tj. od określenia problemu badawczego, poprzez zaplanowanie badań i ich wykonanie, interpretację i dyskusję uzyskanych wyników, przygotowanie manuskryptu publikacji oraz współpracę z redakcją czasopisma i recenzentami na etapie kwalifikowania i publikowania prac.

Część badań (I.1., I.2.) stanowiących podstawę ocenianego osiągnięcia naukowego zrealizowano we współpracy z Medycznym Laboratorium Analitycznym

Szpitala Klinicznego im. ks. Anny Mazowieckiej w Warszawie [wykonanie oznaczeń biochemicznych i immunochemicznych metalotioneiny (MT), interleukiny-6 (IL-6), dysmutazy ponadtlenkowej (Cu/Zn SOD) i peroksydazy glutationowej (GPx)] i Zakładem Patomorfologii i Weterynarii Sądowej Katedry Patologii Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu [wykonanie analizy morfologicznej preparatów histologicznych i immunohistochemicznej dla endoteliny-1 (ET-1) wraz z dokumentacją fotograficzną]. Inna część badań została wykonana we współpracy z jednostkami organizacyjnymi UMW [ocena immunochemiczna somatostatyny (SS) w tkankach].

W realizacji badań stanowiących podstawę publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego brało udział łącznie z Habilitantką 6 osób (publikacja I.1. i I.2.) oraz 2-3 osoby (publikacje I.3.-I.6.). Wszyscy współautorzy złożyli oświadczenia o ich indywidualnym wkładzie w powstawanie poszczególnych publikacji. Żaden ze współautorów nie podał swego wkładu wyrażonego w procentach. Procentowy udział Habilitantki w powstawanie prac wynosi 50%-95%.

Głównym celem badań było poszukiwanie biologicznych wskaźników czynności trzustki u chorych z przewlekłym zapaleniem tego narządu i/lub z cukrzycą, czynnie narażonych na dym tytoniowy jako chemiczny czynnik patogenny. Cel ten zrealizowano poprzez wykonanie następujących zadań cząstkowych:

- (1) ocenę stopnia nasilenia procesu zapalnego na podstawie stężeń IL-6 we krwi i w tkankach trzustki;
- (2) ocenę statusu pro-/antyoksydacyjnego, jako istotnego czynnika patogennego w PZT i cukrzycy, na podstawie oznaczeń stężenia MT, aktywności Cu/Zn SOD i GPx jako zmiataczy reaktywnych form tlenu (ROS) oraz stężenia produktów peroksydacji lipidów, tj. związków reagujących z kwasem tiobarbiturowym (TBARS);
- (3) określenie stopnia uszkodzenia śródbłonna naczyniowego w trzustce na podstawie stężeń ET-1 w osoczu i tkance;
- (4) ocenę wpływu stanu zapalnego na czynność endokrynną komórek A, B, D i F trzustki, produkujących odpowiednio glukagon, insulinę, SS i polipeptyd trzustkowy (PP);

- (5) ocenę wtórnych zmian układowych u chorych z przewlekłym zapaleniem trzustki i cukrzycą, palaczy tytoniu, ze szczególnym uwzględnieniem ryzyka wystąpienia miażdżycy naczyń krwionośnych, niewydolności nerek oraz niedożywienia organizmu;
- (6) wykazanie wpływu palenia tytoniu na rozwój cukrzycy typu drugiego i jej konsekwencje.

Uważam, że zadania badawcze zostały sformułowane prawidłowo, co pozwoliło Habilitantce na osiągnięcie zamierzonych celów.

Badania te wykazały, że palenie tytoniu zwiększa stężenia prozapalnej IL-6 i ET-1 oraz antyoksydantów (MT, Cu/Zn SOD i GPx), zarówno we krwi jak i w różnych komórkach trzustki u chorych z PZT i cukrzycą (I.1., I.6.). U chorych z cukrzycą, nie palących papierosów, wykazano wysoką dodatnią korelację między IL-6 i stężeniem ET-1 i glukozy we krwi oraz aktywnością amylazy i lipazy, a także ujemną korelację ze stężeniem insuliny. U chorych z PZT i cukrzycą, palaczy tytoniu, stwierdzono nasiloną peroksydację lipidów korelującą ze stężeniami cholesterolu całkowitego i lipoprotein niskiej gęstości (LDL). Za udziałem palenia papierosów w obserwowanych zmianach przemawiają wysokie wartości dodatnich korelacji pomiędzy stężeniami kotyniny i IL-6, ET-1, glukozy, amylazy, lipazy i insuliny (korelacja ujemna) we krwi (I.6.). Badaniami immunohistochemicznymi trzustki wykazano zwiększoną ekspresję IL-6 i ET-1 oraz supresję insuliny i glukagonu w komórkach wysp trzustkowych u palaczy chorych na PZT i cukrzycę (I.6.). Wyniki te wskazują, że palenie tytoniu wywiera działanie prozapalne i diabetogenne. Działania te wydają się być addytywne w stosunku do istniejącego PZT i cukrzycy. Stres oksydacyjny może być czynnikiem indukującym zapalenie trzustki.

Ponadto wykazano, że palenie tytoniu bezpośrednio wpływa na śródbłonek naczyniowy prowadząc do wzrostu stężenia ET-1 we krwi i trzustce (I.2.). Jest ono czynnikiem zmniejszającym liczbę komórek A i B wysp trzustkowych, co powoduje spadek stężenia glukagonu i insuliny, oraz zwiększającym ilość komórek D i F, co prowadzi do wzrostu ekspresji SS i PP w trzustce (I.3., I.4.).

Stwierdzono również, że palenie tytoniu u pacjentów z PZT i cukrzycą prowadzi do odległych w czasie powikłań w postaci zaburzeń metabolicznych i

niewydolności nerek (1.5., 1.6.).

W uzupełnieniu powyższych danych należy stwierdzić, że do istotnych osiągnięć Habilitantki zaliczyć należy opracowanie immunohistochemicznych metod lokalizacji i oznaczania stężenia hormonów trzustkowych i aktywności enzymów antyoksydacyjnych oraz IL-6 i ET-1 w tkankach trzustki. Ponadto ujemna korelacja pomiędzy stężeniami IL-6 i insuliny może być prognostycznym wskaźnikiem cukrzycy. Natomiast PP jest markerem niewydolności endokrynnej trzustki i swoistym miernikiem prognostycznym cukrzycy spowodowanej przez PZT.

3. Ocena pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Dokonana przez Bibliotekę Główną UMW analiza bibliometryczna dorobku naukowego dr n. farm. Marioli Śliwińskiej-Mossoń wskazuje, że jest Ona współautorem 20 prac zamieszczonych w czasopismach posiadających „impact factor”, w tym 8 prac przeglądowych oraz 19 prac bez IF, w tym 7 artykułów przeglądowych. Ponadto Habilitantka jest autorem 2 rozdziałów w podręczniku i współautorem jednego podręcznika w j. polskim.

Sumaryczna wartość wskaźnika IF wszystkich 39 publikacji dr n. farm. M. Śliwińskiej-Mossoń, łącznie z sześcioma publikacjami wchodzącymi w skład osiągnięcia naukowego, wg *Journal Citation Reports* wynosi 34.795. Łączna wartość punktacji KBN/MNiSW tych publikacji wynosi 515. Liczba cytowań prac Habilitantki wg *Web of Science Citation Index* wynosi 93, bez autocytowań 57. Indeks Hirsha ma wartość 6.

Ponadto Habilitantka jest współautorem 38 doniesień zjazdowych, w tym 19 na międzynarodowych zjazdach naukowych (m.in. 14th United European Gastroenterology Week, Berlin 2006; 6th Annual Cytokines & Inflammation Conference, Orlando, Florida, (USA) 2008; FOCIS 2009 – Annual Meeting of Federation of Clinical Immunology Societies, San Francisco, (USA) 2009; 22nd United European Gastroenterology Week, Vienna 2014).

Problematyka badawcza realizowana przez Habilitantkę w początkowym okresie pracy naukowej dotyczyła oceny zewnątrzwydzielniczej i wewnątrzwydzielniczej czynności trzustki u osób narażonych zawodowo na metale

ciężkie i u pacjentów ze schorzeniami trzustki oraz wpływu palenia papierosów na powstawanie i przebieg schorzeń tego narządu (II.A.2). W badaniach tych wykazała, że palenie papierosów nasila zewnątrzwydzielniczą czynność trzustki, wyrażoną wzrostem aktywności amylazy i lipazy trzustkowej u osób zdrowych i u pacjentów z różnymi stanami zapalnymi trzustki (II.B.1., II.B.2.). Stwierdziła również zróżnicowany udział procentowy termolabilnej frakcji amylazy u niepalących i palących osób zdrowych oraz, że w stanach zapalnych trzustki przeważa termolabilna frakcja enzymu (II.B.6). Z drugiej strony palenie papierosów u osób z przewlekłym zapaleniem trzustki hamuje wewnątrzwydzielniczą czynność narządu wyrażoną spadkiem ekspresji insuliny i glukagonu, odpowiednio w komórkach B i A wysp trzustkowych oraz wzrostem stężenia glukozy i spadkiem poziomu insuliny we krwi (2.A.2.). Oryginalnym osiągnięciem Habilitantki było wykazanie obecności SS i PP w nabłonku wyściółki surowiczego gruczołka torbielatowatego trzustki (II.A.1.). Wyniki tych badań zostały opublikowane w siedmiu pracach o łącznej wartości IF = 3.547 i punktacji KBN/MNiSW = 72.

Badania prowadzone po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych dotyczyły wpływu palenia papierosów na równowagę pro-/antyoksydacyjną, wskaźniki stanu zapalnego trzustki oraz na endokrynną czynność trzustki w niektórych schorzeniach tego narządu (II.A.4., II.A.5.). W badaniach immunohistochemicznych surowicznych gruczołaków torbielowatych trzustki Habilitantka wykazała słabą ekspresję MT i brak białka p53 w komórkach nabłonkowych tkanki nowotworowej (II.A.3.). Z kolei w doświadczeniach przeprowadzonych na szczurach przewlekle narażonych na kadm, poddanych działaniu ozonu, obserwowała obniżoną kumulację kadmu w wątrobie i nerkach będącą wynikiem spadku poziomów MT w obu narządach (II.A.6.).

Wyniki badań w omawianym okresie działalności naukowej zostały opublikowane w postaci 10 prac doświadczalnych i 13 prac przeglądowych o wartości IF = 16.350 i punktacji KBN/MNiSW wynoszącej 313.

3.1. Projekty badawcze

W latach 2005-2018 Habilitantka uczestniczyła w realizacji 11 projektów

badawczych finansowanych ze środków UMW, w tym w 3 projektach jako kierownik oraz w 8 jako współwykonawca.

3.2. Staże w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich

Habilitantka odbyła 3 krótkie staże naukowe, dwa zagraniczne w ramach programu Erasmus, w Karolińskim Instytucie CLINTEC w Sztokholmie (Szwecja) (2014 r.) i w Katedrze Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu w Debreczynie (Węgry) (2018 r.) oraz jeden krajowy 3-miesięczny staż naukowy w ramach projektu „Innowacyjny Transfer” (2014 r.). Ponadto uczestniczyła w kursie „The Sea Environment” (2003 r.) oraz w szkoleniach z zakresu biologii molekularnej, biochemii i toksykologii w Krakowie, Warszawie, Poznaniu i Lipsku (RFN). Odbyła również kursy (podstawowy i doskonalący) związane z realizacją procesu dydaktycznego w szkole wyższej (2006 r., 2009 r.). Habilitantka uzyskała tytuł audytora wewnętrznego Systemu Zarządzania Jakością zgodnie z wymogami ISO 9001:2008 (2014 r.).

3.3. Nagrody i wyróżnienia

Habilitantka była 6.rotnie nagradzana za działalność naukową, w tym nagrodą I° na IV Ogólnopolskiej Konferencji Naukowej „Tytoń a zdrowie. Choroby odytoniowe” (2003 r.), nagrodą w kategorii Best Abstract na 14th United European Gastroenterology Week w Berlinie (2006 r.), zespołową nagrodą Ministra Zdrowia za cykl 7 publikacji (2010), nagrodą za wyróżniającą się pracę doktorską (2011 r.) i nagrodą Naukowego Towarzystwa Biochemicznego (opłata rejestracyjna na 38th FEBS Congress, Saint Petersburg (Russia) (2013). Ponadto otrzymała stypendium naukowe w ramach projektu pt. „Program rozwoju Akademii Medycznej we Wrocławiu ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego”.

3.4. Recenzowanie publikacji w czasopismach zagranicznych i krajowych

Habilitantka recenzowała 40 prac zgłoszonych do następujących czasopism międzynarodowych z listy Filadelfijskiej: Pancreatology, World Journal of Gastroenterology, Preventive Medicine, Cellular Physiology and Biochemistry,

Phytotherapy Research, Mini-Reviews in Medical Chemistry, Diabetology & Metabolic Syndrome, International Journal of Molecular Medicine, Molecular Biology Reports i Immunological Investigations. Ponadto recenzowała prace w takich czasopismach jak Merit Research Journal of Medicine and Medical Sciences, Journal of Clinical Intensive Care and Medicine, Journal of Stem Cells Research, Reviews & Reports, International Journal of Agricultural Policy and Research, Biochemistry and Biotechnology Research, International Journal of Clinical Toxicology i Journal of Clinical Case Studies.

W dowód uznania za wykonane recenzje prac do czasopisma Pancreatology (2017 r.) otrzymała „*Certificate of Reviewing*” od International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club.

Habilitantka jest członkiem komitetów redakcyjnych następujących czasopism: International Journal of Clinical Toxicology (od 2014 r.), World Journal of Biological Chemistry (od 2016 r.) i Journal of Clinical Intensive Care and Medicine (od 2017 r.).

3.5. Członkostwo w towarzystwach naukowych

Habilitantka jest członkiem Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego (od 2009 r.), Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej (od 2007 r.) i Polskiego Towarzystwa Biochemicznego (od 2013 r.).

4. Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzującej naukę

Habilitantka czynnie uczestniczy w procesie dydaktycznym studentów na 2 kierunkach - analityka medyczna i farmacja. Od 2007 r. prowadzi zajęcia z przedmiotu obowiązkowego pt. „*Toksykologia dla diagnostów*” oraz zajęcia fakultatywne na temat „*Toksyny i trujące związki chemiczne w środowisku człowieka*” (od 2008 r.), „*Badania analityczne w toksykologii sądowej*” (od 2009 r.) i „*Dopalacze i ich skutki stosowania*” (od 2016 r.). Ponadto prowadziła zajęcia dydaktyczne z przedmiotu *Toksykologia* na Studiach Podyplomowych z Analityki Medycznej (2008-2011).

Pełniła funkcję promotora 21 prac magisterskich i 5 prac licencyjnych na kierunku analityka medyczna i farmacja. Była opiekunem naukowym w 9 pracach

magisterskich i jednej pracy licencjackiej. Recenzowała 21 prac magisterskich.

Od 2009 r. pełni funkcję adiunkta dydaktycznego we własnej Katedrze. W latach 2006-2009 i 2016 opiekowała się Studenckim Kołem Naukowym działającym przy Katedrze i Zakładzie Biomedycznych Analiz Środowiskowych.

Jako członek Zespołu ds. Kształcenia na kierunku analityka medyczna bierze udział w opracowywaniu planów studiów, programów dydaktycznych i sylabusów (od 2012 r.). Ponadto jest współautorem podręcznika dla studentów analityki medycznej pt. „*Toksykologia środowiskowa i kliniczna. Wybrane zagadnienia*” (2014 r.), za co została wyróżniona nagrodą JM Rektora UMW.

Habilitantka była członkiem komitetów organizacyjnych 2 konferencji naukowych we Wrocławiu (2017 r. i 2018 r.). Była lub jest nadal członkiem Wydziałowych ciał kolegialnych, w tym Komisji ds. Nagród (2008-2012), Zespołu ds. Jakości Kształcenia (2012-2015), Komisji ds. Oceny Kadry Naukowo-Dydaktycznej (2016-2020) i Odwoławczej Komisji Dyscyplinarnej ds. Studentów (2016-2020).

Za całokształt działalności organizacyjnej, w tym za udział w przygotowaniu kierunku analityka medyczna do oceny przez Państwową Komisję Akredytacyjną (2014 r.), otrzymała zespołową nagrodę JM Rektora UMW.

W zakresie popularyzacji nauki uczestniczyła w Dolnośląskim Festiwalu Nauki, podczas którego przeprowadziła 4 różnotematyczne warsztaty oraz wygłosiła 2 wykłady. Ponadto była członkiem komitetu naukowego sesji „Diagnostyka toksykologiczna” w ramach konferencji naukowej pt. „Wpływ związków toksycznych na zdrowie ludzi i zwierząt”, Wrocław (2017 r.).

5. Podsumowanie i wniosek końcowy

Podsumowując powyżej przedstawione dane stwierdzam, że dr n. farm. Mariola Śliwińska-Mossoń spełnia kryteria określone w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) do uzyskania stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna. Przedstawione osiągnięcie naukowe pt. „Ocena biomarkerów funkcji trzustki u pacjentów z przewlekłymi schorzeniami tego narządu” stanowi wkład Habilitantki w rozwój problematyki związanej z

diagnostyką chorób trzustki. Habilitantka posiada zdolności umiejętnego stosowania metod biochemicznych i immunohistochemicznych oraz prawidłowego interpretowania wyników badań. Habilitantkę cechuje konsekwentny rozwój badań w celu wykorzystania uzyskanych wyników w praktyce klinicznej. Kandydatka posiada znany w międzynarodowym środowisku naukowym, spójny tematycznie, logicznie rozwijany dorobek naukowy, zmierzający do rozwiązywania ważnych i złożonych z teoretycznego i praktycznego punktu widzenia problemów badawczych. Posiada umiejętność nawiązywania współpracy z krajowymi ośrodkami naukowymi. Posiada również osiągnięcia w pracy dydaktycznej, organizacyjnej i działalności popularyzującej naukę.

Na podstawie przedstawionych danych i opinii popieram wniosek **dr n.farm. Marioli Śliwińskiej-Mossoń** o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych w dziedzinie biologia medyczna.



Prof. dr hab. Andrzej Starek