



Opinia

w sprawie spełniania przez przedstawione do oceny osiągnięcie naukowo-badawcze oraz inne osiągnięcia dr n. farm. Anny Bizoń kryteriów określonych dla postępowania awansowego o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Niniejsza opinia została przygotowana na podstawie decyzji Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów z dnia 11 marca 2019 r., o której zostałam poinformowana pismem Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z dnia 25 marca 2019 r. Ocenę wykonano zgodnie z procedurami opisanymi w rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora (Dz. U. z 2017 r. poz. 261). W recenzji uwzględniono kryteria określone w rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011 r. w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego (Dz. U. z 2011 r. nr 196 poz. 1165).

1. Opinia na temat osiągnięcia naukowego będącego podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Jako osiągnięcie naukowe wynikające 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. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.) Habilitantka przedłożyła cykl sześciu oryginalnych publikacji powiązanych tematycznie pod tytułem: „**Przydatność oznaczeń aktywności formy 1 paraoksonazy i γ -glutamylotransferazy w ocenie narażenia ludzi na ksenobiotyki**” o łącznym IF równym 12,472 i liczbie punktów MNiSW 145.

Obszarem badawczym przedstawionego osiągnięcia naukowego było poszukiwanie biomarkerów do oceny narażenia na różne ksenobiotyki u ludzi. Podjęty przez Habilitantkę problem jest złożony. Dotyczy potencjalnie niespecyficznych biomarkerów i uwzględnia wpływ różnego rodzaju interakcji istotnych przy ocenie narażenia. Obiektem badań w cyklu prac jest forma pierwsza paraoksonazy (PON1) oraz γ -glutamylotransferaza (GGT), których zmiany we krwi analizowano w dwóch grupach tj. u osób zawodowo narażonych na metale ciężkie oraz u kobiet ze zmienioną gospodarką hormonalną, często uwzględniając przy tym równoczesne narażenie na dym tytoniowy. Ponadto Habilitantka w analizie tej podjęła problem interakcji z innymi ksenobiotykami oraz wpływ czynników biologicznych.

W oparciu o doniesienia literaturowe ustalono, że aktywność i/lub ekspresja PON1 i GGT jest modulowana pod wpływem niektórych metali ciężkich i składników dymu tytoniowego, co sugeruje możliwość wykorzystania wspomnianych enzymów jako potencjalnych biomarkerów efektu działania tych substancji. Ze względu jednak na ich niespecyficzny charakter, wykluczający prostą korelację między odpowiedzią a poziomem narażenia na badane ksenobiotyki, Habilitantka podjęła pracę badawczą w celu ustalenia tej zależności w kontekście czynników biologicznych i jednoczesnego narażenia na inne ksenobiotyki. O oryginalnym podejściu do problemu świadczą prace, wykonane w warunkach *in vitro*, w celu opracowania protokołu przygotowania prób i oznaczania aktywności PON1. W **pracy I.1** Habilitantka określiła rolę HDL w oznaczaniu PON1 oraz przedstawiła optymalne warunki pomiaru w odniesieniu do składu mieszaniny reakcyjnej, indywidualnie dla trzech izoform tego enzymu, oraz przechowywania i frakcjonowania surowicy. Ponadto określono wpływ kadmu (Cd) i chelatorów jonów metali dwuwartościowych stosowanych w leczeniu zatruc metalami ciężkimi na aktywność PON1. Uzyskane wyniki należy uznać za istotne dla rozwoju tego biomarkera w ocenie narażenia na Cd. W kolejnym etapie zweryfikowano przydatność oznaczania aktywności PON1 u ludzi w warunkach narażenia na Cd i inne metale ciężkie oraz dym tytoniowy. Dodatkowo podjęto próbę zastosowania GGT, enzymu wskaźnikowego stosowanego w diagnostyce różnych schorzeń, do oceny narażenia na te ksenobiotyki. Ze względu na heterogenność grupy uczestników badania, którymi byli hutnicy, Habilitantka celowo przeprowadziła analizę wpływu czynników biologicznych takich jak: wiek, masa ciała i ciśnienie tętnicze krwi oraz stylu życia tj. konsumpcję alkoholu etylowego i staż pracy w hucie na aktywność badanych enzymów. Na tej podstawie ustaliła kierunek zmian aktywności GGT i PON1 w surowicy w warunkach ekspozycji na metale ciężkie i palenie papierosów, również przy łącznym narażeniu na alkohol etylowy. Ponadto u tych osób określono modulujący wpływ badanych czynników biologicznych na aktywność obu enzymów (**publikacja I.2**).

Kontynuacją badań oceny narażenia na metale ciężkie i dym tytoniowy było poszerzenie grupy badawczej o hutników chorujących na cukrzycę (**praca I.3**). Habilitantka poddała analizie aktywność GGT oraz poziom uszkodzeń oksydacyjnych lipidów i potencjał systemu antyoksydacyjnego w surowicy krwi w odpowiedzi na badane ksenobiotyki i współistnienie cukrzycy typu II. Uzyskane w toku tych badań wyniki pozwoliły wyznaczyć kierunek zmian aktywności GGT w surowicy hutników w warunkach narażenia zawodowego, palenia papierosów oraz współistnienia cukrzycy. Ponadto oceniono wpływ tego narażenia na poziom stresu oksydacyjnego, który ze względu na udział w etiologii wielu schorzeń, w tym cukrzycy, może wykazywać wartość predykcyjną w ocenie ryzyka zachorowania. Przeprowadzona przez Habilitantkę analiza potwierdziła przydatność oznaczania aktywności GGT w surowicy jako markera stresu oksydacyjnego i zaburzeń metabolicznych występujących w ustroju.

Inną grupą badaną były kobiety przyjmujące doustną dwuskładnikową antykoncepcję hormonalną. Przeprowadzona przez Habilitantkę u nich ocena zmian aktywności 3 izoform PON1 w surowicy była nowym podejściem w ocenie ryzyka przyjmowania tych preparatów na funkcje wątroby. Pakiet badań obejmował klasyczne markery uszkodzenia wątroby, w tym GGT, oraz parametry profilu lipidowego. W **publikacji I.4** wykazano przydatność wykonywania oznaczeń aktywności 3 izoform PON1 wraz z lipidogramem dla oceny bezpieczeństwa stosowania hormonalnej antykoncepcji. Dla tych samych parametrów w **publikacji I.5** wykazano również przydatność w ocenie narażenia na składniki dymu tytoniowego u kobiet ze zmienioną gospodarką hormonalną wywołaną ciążą. Dowiedziono, że u kobiet tych palenie papierosów nasila stres oksydacyjny pozytywnie korelujący z podwyższoną aktywnością GGT oraz powoduje niekorzystne zmiany profilu lipidowego przy jednoczesnym obniżeniu działania ochronnego PON1. Uzupełnieniem badań nad przydatnością oznaczeń PON1 w surowicy krwi w ocenie narażenia na ksenobiotyki była analiza wpływu wrażliwości wewnątrzsobniczej. W tym celu u zdrowych ochotników wykazujących polimorfizm genów kodujących PON1 Habilitantka analizowała zmiany stężenia i aktywności PON1 oraz związane z tym parametry profilu lipidowego pod wpływem dymu papierosowego oraz czynników biologicznych. W **publikacji I.6** określiła izoformy tego enzymu ulegające zmianom, wraz z ich kierunkiem, pod wpływem dymu tytoniowego. Ponadto wykazała zależność między genotypami PON1 a odpowiedzią izoform tego enzymu na dym tytoniowy oraz występowaniem nadwagi i otyłości.

Uzyskane wyniki składające się na oryginalne osiągnięcie naukowe poszerzają wiedzę na temat wpływu ksenobiotyków i endogennych czynników na aktywność i stężenie PON1 oraz GGT.

Habilitantka prowadziła badania w dużych grupach, co umożliwiło jej wykazanie znamienności statystycznej dla badanych zależności. Reasumując, przedstawione prace badawcze Pani dr Anny Bizoń stanowią istotny wkład w rozwój biomarkerów do oceny narażenia na ksenobiotyki i uwzględniają częściowo spersonalizowane podejście. Potwierdza to uzyskany łącznie współczynnik wpływu publikacji wchodzących w skład cyklu. Ponadto wykazany na podstawie oświadczeń współautorów wiodący udział Habilitantki w badaniach potwierdza umiejętność samodzielnego rozwiązywania problemów badawczych.

2. Opinia na temat pozostałych osiągnięć naukowych-badawczych

Pani dr Bizoń jest także współautorem 19 innych publikacji oryginalnych, z których 3 zostały opublikowane przed uzyskaniem stopnia doktora, i 2 prac poglądowych. 13 z nich zostało opublikowanych w czasopiśmie znajdujących się w bazie Journal Citation Reports; łączna wartość IF =29,577 MNiSW=359 pkt. Jest pierwszym autorem 9 prac a dla 10 jest autorem korespondencyjnym. Na jej dorobek naukowy składa się również 29 komunikatów prezentowanych na konferencjach krajowych i zagranicznych, współautorstwo podręcznika i pełnotekstowy referat w materiałach zjazdowych.

2.1 przed uzyskaniem stopnia doktora

Pani dr Anna Bizoń jako absolwentka Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej z tytułem magistra inżyniera biotechnologii ze specjalizacją biotechnologia molekularna i biokataliza rozpoczęła studia doktoranckie na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Analityki Medycznej na Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. W 2010 roku uzyskała stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych w zakresie toksykologii na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Udział metalotioneiny w równowadze pro/oksydacyjnej osób narażonych na ksenobiotyki środowiskowe”.

Od początku swojej pracy badawczej, prowadzonej w Katedrze i Zakładzie Biomedycznych Analiz Środowiskowych, Habilitantka wykazywała zainteresowanie poszukiwaniem biomarkerów procesu chorobowego i oceny narażenia na ksenobiotyki. Analizowała zmiany stężenia metalotioneiny MT1/2 i aktywności dysmutazy nadtlenkowej Cu/Zn SOD we krwi pacjentów ze stanami zapalnymi trzustki w celu oceny ich przydatności do różnicowania zmian chorobowych. Ponadto opracowała immunoenzymatyczną metodę oznaczania metalotioneiny we krwi. U hutników z kolei oceniała wpływ narażenia na metale ciężkie i dym tytoniowy na

status antyoksydacyjny krwi oraz na funkcję nerek na podstawie aktywności N-acetylo- β -D-glukozaminidazy w moczu.

2.2 po uzyskaniu stopnia doktora

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych Habilitantka kontynuowała badania nad modulującą rolą czynników biologicznych i środowiskowych na stężenie metalotioneiny we krwi u ludzi oraz analizowała wpływ palenia papierosów na równowagę pro/antyoksydacyjną u pracowników huty miedzi. Problem badawczy następnie poszerzyła o grupę kobiet w ciąży oraz z zespołem policystycznym jajników (PCOS, ang. *polycystic ovary syndrome*). W pierwszej grupie badała wpływ składników dymu tytoniowego na status antyoksydacyjny krwi i rozwój ciąży. Z kolei w drugiej grupie pacjentek oceniała przydatność oznaczania parametrów gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz badania hormonalnego w diagnostyce PCOS.

3. Podsumowanie osiągnięć naukowych-badawczych

Sumaryczny współczynnik wpływu za całokształt dorobku naukowego wynosi 42,049 oraz 504 pkt. MNiSW. Większość prac Pani dr Bizoń wykonała po uzyskaniu stopnia doktora. Łączna wartość współczynnika IF prac opublikowanych w tym okresie wynosi 38,082; punktacja MNiSW=458. O zainteresowaniu środowiska naukowego pracą badawczą Habilitantki świadczy liczba cytowań 146 (bez autocytowań 114) oraz indeks Hirsha 7. Ponadto za cykl 7 publikacji dotyczących stresu oksydacyjnego, antyoksydantów i zaburzeń funkcji trzustki w 2010 r. Pani dr. Bizoń została wyróżniona zespołową Nagrodą Ministra Zdrowia. W latach 2012-2018 otrzymała 4 nagrody zespołowe i 1 indywidualną JM Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia pracy naukowo-badawczej oraz jest laureatką 3 innych nagród i podziękowań. Część wyników uzyskanych podczas prac badawczych zaprezentowała w formie referatu na 3 konferencjach, w tym na jednej zagranicznej. Była wykonawczynią 1 projektu badawczego finansowanego przez MNiSW oraz uczestniczyła w realizacji 6 projektów finansowanych ze środków Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, w tym w 2 projektach pełniła rolę kierownika. Słabym punktem może być jednak brak doświadczenia Habilitantki w kierowaniu dużymi projektami.

4. Opinia na temat dorobku dydaktycznego, organizacyjnego i popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej

Pani dr Bizoń jest doświadczonym nauczycielem akademickim. Od 2006 roku prowadzi zajęcia dydaktyczne dla studentów kierunku Analityka Medyczna i Farmacja oraz Studiów Podyplomowych Analityki Medycznej z przedmiotów: „Toksykologia”, „Toksykologia dla diagnostów”, „Higiena z epidemiologią” i „Substancje toksyczne zawarte w preparatach kosmetycznych”. Należy podkreślić twórczy wkład Habilitantki w przygotowanie dwóch ostatnich polegający na opracowaniu programu nauczania. Ponadto w roku akademickim 2011/2012 prowadziła zajęcia w Państwowej Wyższej Szkole Zawodowej im. Angelusa Silesiusa w Wałbrzychu na kierunku Kosmetologia z przedmiotów: „Farmakologia”, „Toksykologia”, „Higiena”, „Higiena z epidemiologią” i „Substancje toksyczne zawarte w preparatach kosmetycznych”, których program nauczania również opracowała. Była kierownikiem lub opiekunem 21 prac magisterskich, w tym 1 w ramach programu Erasmus+, oraz 4 prac licencjackich. Pełniła także funkcję recenzenta 7 prac magisterskich. Jest współautorką podręcznika pt. „Toksykologia środowiskowa i kliniczna, wybrane zagadnienia”, za którą otrzymała zespołową nagrodę JM Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich. Pani dr Bizoń była zaangażowana w prace Zespołu doradczego ds. kształcenia na kierunku Analityka Medyczna oraz Komisji Rektorskiej i Wydziałowej. W latach 2014 i 2017 była audytorem procesu dydaktycznego i badań naukowych. Posiada także doświadczenie w pracach organizacyjnych konferencji naukowej, sesji naukowej i współorganizowania wystawy. Habilitantka jest członkiem dwóch towarzystw naukowych: Polskiego Towarzystwa Biochemicznego oraz Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego (PTToks), w którym od 2017 r. jest członkiem zarządu Oddziału Wrocławskiego PTToks. Jest rozpoznawalna w środowisku naukowym i zapraszana przez redakcje czasopism międzynarodowych do oceny manuskryptów; w latach 2013 - 2019 przygotowała 11 recenzji. O aktywności naukowej Habilitantki świadczy także współpraca w kraju z klinikami i firmą „Synevo” Polska Sp. z o.o. oraz uczestnictwo w międzynarodowym konsorcjum “Metallic Scientific Network”.

5. Podsumowanie opinii i wniosek końcowy

Podsumowując stwierdzam, że dorobek naukowy Habilitantki, którego wartość naukowa została wcześniej pozytywnie zweryfikowana przez redakcje międzynarodowych czasopism, charakteryzuje się również dużym potencjałem aplikacyjnym. Biorąc pod uwagę sprecyzowany kierunek zainteresowań oraz stopień skomplikowania podjętych problemów badawczych

uważam, że Pani dr Bizoń jest dojrzałym pracownikiem naukowym zdolnym do samodzielnego formułowania i rozwiązywania zagadnień badawczych. Wysoko oceniam również kompetencje dydaktyczne i organizacyjne Habilitantki.

W oparciu o powyżej przedstawioną pozytywną ocenę osiągnięć naukowych, dydaktycznych oraz organizacyjnych Habilitantki stwierdzam, że spełnia wymogi stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego, a zatem wnoszę o dopuszczenie Pani dr Anny Bizoń do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego oraz popieram i pozytywnie opiniuję wniosek Habilitantki o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk farmaceutycznych.

Poznań, 24.05.2019 r.

dr hab. n. farm.
Małgorzata Kujawska

