



Warszawa, 12 marca 2018 roku

**RECENZJA W POSTĘPOWANIU O NADANIE STOPNIA DOKTORA
HABILITOWANEGO DR MED. PAULINY KLENIEWSKIEJ**

• **Informacje podstawowe o kandydatce**

Dr med. Paulina Kleniewska jest absolwentką Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, gdzie w 2008 roku uzyskała tytuł magistra pielęgniarstwa (dyplom z wyróżnieniem). W 2013 roku uzyskała stopień doktora nauk medycznych (z wyróżnieniem) w zakresie medycyny w Wydziale Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego UM w Łodzi na podstawie pracy doktorskiej pt. *Udział endoteliny 1, oksydazy NADPH, oksydazy ksantynowej i kinazy białkowej w procesie powstawania reaktywnych form tlenu*. Od 2014 roku pracuje na stanowisku adiunkta w Zakładzie Immunopatologii, Katedry Alergologii, Immunologii i Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

• **Charakterystyka dorobku naukowego**

Analiza bibliometryczna całego dorobku naukowego habilitantki wykazała:

- łączna punktacja IF – 37,393
- punktacja KNB/MNiSW – 414
- punktacja IC – 600,28
- cytowania (wg Scopus) – 286
- indeks Hirscha (wg Scopus) – 7.

Przedstawiony dorobek naukowy obejmuje przede wszystkim oryginalne prace naukowe, w tym 11 w czasopismach posiadających IF. Łączna punktacja prac czasopismach z wyłączeniem prac umieszczonych w dysertacji – 22,861, w tym prace oryginalne – 14,722 (jako pierwszy autor – 9,438).

Czasopisma, w których opublikowane były prace habilitantki to m.in.:

- Oxid Med. Cell Logev (IF 4,563),
- Pharmacol Rep (IF 2,587),
- J Physiol Pharmacol (IF 2,267).

Zainteresowania habilitantki przed uzyskaniem stopnia doktora dotyczyły udziału endoteliny 1 w procesie generowania reaktywnych form tlenu w narządach wewnętrznych szczura. Znalazły one odzwierciedlenie w rozprawie doktorskiej „Udział endoteliny 1, oksydazy NADPH, oksydazy ksantynowej i kinazy białkowej C w

procesie powstawania reaktywnych form tlenu” (pod kierunkiem prof. Anny Gorącej) oraz cyklu publikacji (większość w czasopismach z IF).

Kolejne obszary zainteresowań obejmowały udział różnego rodzaju czynników w mechanizmach obrony przez reaktywnymi formami tlenu w modelach zwierzęcych, w tym m.in.:

- inhibitora transkrypcyjnego czynnika-jądrowego kappa-B (2 publikacje, w tym publikacja w *Oxid Med. Cell Longev* 2013; IF 3,363);
- inhibitora oksydazy NADPH (2 publikacje, w tym *Pharmacol Rep* 2013 - IF 2,165);
- blokerów receptorów endotelinowych w stresie oksydacyjnym indukowanym przez LPS i ET-1 (3 publikacje, w tym *Biochem Biophys* 2015 IF 1.68)
- pola magnetycznego o niskiej częstotliwości (2 publikacje);
- kwasu liponowego w stresie oksydacyjnym indukowanym lipopolisacharydem (5 publikacji (5 publikacji, w tym w *Pharmacol Rep* IF 2,165).

W okresie przez uzyskaniem stopnia doktora zwraca uwagę duża liczba publikacji (n=15), w tym w czasopismach z IF, prezentacje na konferencjach oraz fakt, że w/w prezentacje były zakończone publikacjami.

Obszary zainteresowań po uzyskaniu stopnia doktora to kontynuacja badań dotyczących udziału blokerów receptorów endotelinowych oraz inhibitora syntazy tlenu azotu w mechanizmie obrony przez reaktywnymi formami tlenu (3 publikacje, wszystkie w czasopismach z IF – od 0.769 do 2.464).

Habilitantka była kierownikiem grantu NCN w ramach konkursu SONATA 11 oraz dwóch zadań badawczych UM w Łodzi.

Reasumując, całość dorobku naukowego nie budzi zastrzeżeń pod względem ilościowym, jak i jakościowym. Godna podziwu jest aktywność habilitantki zarówno przed, jak i po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych, co pozwoliło jej na szybkie przystąpienie do postępowania habilitacyjnego.

• **Ocena cyklu publikacji składających się na osiągnięcie naukowe**

Podstawą do ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego jest osiągnięcie naukowe zebrane w cykl 4 publikacji pod tytułem „Udział probiotycznych bakterii z rodzaju *Lactobacillus*, inuliny oraz inhibitora kinazy białkowej C (α i β 1) w mechanizmie obrony przez reaktywnymi formami tlenu. Trzy publikacje to prace oryginalne, jedna – praca przeglądowa. **Sumaryczny IF wynosi 14,568, w tym 3 publikacje oryginalne – IF 11,773; 1 publikacja przeglądowa – 2,759.**

W 3 publikacjach habilitantka jest pierwszym autorem, a swój udział oszacowała na 70-80%. W jednej publikacji jest drugim autorem, ale równorzędnym z pierwszym, a swój udział oszacowała na 30%. We wszystkich publikacjach udział habilitantki obejmował wszystkie etapy realizacji badania, w tym stworzenie koncepcji badań, zaplanowanie doświadczeń oraz przygotowanie manuskryptu do publikacji. Jest oczywiste – na tym polega nauka – że prace powstawały w ramach zespołów badawczych. Habilitantka przedstawiła oświadczenia współautorów odnośnie ich udziału w cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe.

Celem badań była ocena roli *Lactobacillus casei*, inuliny oraz inhibitora kinazy białkowej C (α i $\beta 1$) w mechanizmach obrony przed rozwojem stresu oksydacyjnego. Terminem ten określa się brak równowagi pomiędzy działaniem reaktywnych form tlenu a biologiczną zdolnością do szybkiej detoksykacji reaktywnych produktów pośrednich lub naprawy wyrządzonych szkód. Efektem mogą być toksyczne działania poprzez wytwarzanie nadtlenków i wolnych rodników powodujących oksydacyjne uszkodzenia składników komórkowych, uszkodzenie lipidów, białek, kwasów nukleinowych. Stres oksydacyjny ma znaczenie w patogenezie wielu chorób cywilizacyjnych, w tym astmy, będącej przedmiotem zainteresowania habilitantki, ale również otyłości, miażdżycy, choroby Parkinsona i Alzheimer. Wyniki badań sugerują, że procesy generowania reaktywnych form tlenu mogą być modyfikowane przez probiotyki (żywe mikroorganizmy, które dostarczana w wystarczających ilościach wywierają korzystne działanie zdrowotne) i/lub prebiotyki (substraty stymulujące rozwój wybranych drobnoustrojów). W swoich badaniach habilitantka oceniała stres oksydacyjny oraz mechanizmy obrony antyoksydacyjnej (enzymatycznej i nieenzymatycznej), chroniące organizm przed szkodliwym działaniem wytwarzanych w nadmiarze reaktywnych form tlenu. Podjęta tematyka badań jest ważna i aktualna, a ich wyniki mogą być pomocne w planowaniu dalszych badań.

Pierwsza z publikacji włączonych do cyklu dotyczyła oceny aktywności enzymów antyoksydacyjnych po zastosowaniu synbiotyku – *L casei* i inuliny. Przeprowadzono badanie z randomizacją, metodą otwartą, którym objęto 32 ochotników w wieku 20-35 lat. Wprawdzie autorka przeprowadziła szereg analiz przed/po zastosowaniu interwencji, kobiety/mężczyźni, ale w przypadku badania z randomizacją najistotniejsze są analizy pomiędzy grupami. W grupie otrzymującej synbiotyki, w porównaniu z grupą kontrolną nie otrzymującą interwencji, stwierdzono znamienne wyższe stężenie FRAP (ferric reducing ability of plasma) and katalazy oraz nieznaczne podwyższenie dysmutazy ponadtlenkowej oraz peroksydazy glutationowej. Wyniki badań wskazują, że synbiotyki (*L casei* + inulina) wpływa na wzrost zdolności antyoksydacyjnej osocza oraz aktywność wybranych enzymów antyoksydacyjnych, tym samym pozwalają domniemywać, jaki jest mechanizm działania poddanego ocenie synbiotyku. Wyniki badania nie dają odpowiedzi na pytanie, czy przekłada się to na efekt kliniczny (np. zmniejszenie ryzyka chorób, w których stres oksydacyjny odgrywa rolę), ale mogą stanowić podstawę do zaplanowania takich badań w przyszłości. Szkoda, że w pracy nie podano dokładnej specyfikacji taksonomicznej badanego szczepu probiotycznego. Biorąc pod uwagę, że właściwości probiotyczne są szczepozależne, ułatwiłoby to wybór szczepu do ew. przyszłych badań klinicznych. Ponieważ przeprowadzono badanie z randomizacją, jako recenzentka, odczuwam brak szczegółowych informacji dotyczących randomizacji, utajnienia alokacji, jak również wyliczenia wielkości badanej populacji. Fakt, że wyniki badania zostały opublikowane w czasopiśmie o znaczącym IF (**publikacja w Oxid Med. Cell Longev (IF 4.593)**), bez konieczności uzupełnienia powyższych informacji, świadczy, że tego rodzaju zastrzeżenia mają większe znaczenie dla klinicystów niż dla nie klinicystów.

Celem drugiej publikacji – będącej uzupełnieniem wcześniejszej publikacji – była ocena wpływu wspomnianego wcześniej synbiotyku [bakterii z rodzaju *Lactobacillus* (ponownie brak identyfikacji taksonomicznej) oraz inuliny] na stężenie innych, wybranych, markerów stresu oksydacyjnego. W grupie otrzymującej synbiotyki, w porównaniu z grupą kontrolną nie otrzymującą interwencji, stwierdzono znamienne zmniejszenie stężenia dialdehydu malonowego, nadtlenu wodoru, glutationu utlenionego oraz zwiększenie stężenia glutationu całkowitego, zredukowanego oraz zawartości grup sulfahydrolowych. Wprawdzie wyniki badania nie dają odpowiedzi na pytanie, czy przekłada się to na efekt kliniczny (np. zmniejszenie ryzyka chorób, w których stres oksydacyjny odgrywa rolę), ale mogą stanowić podstawę do zaplanowania takich badań w przyszłości oraz przyczyniają się wyjaśnienia mechanizmów działania badanego synbiotyku. Z powyższego wynika znaczenie pracy dla nauki. **Publikacja w Oxid Med. Cell Longev (IF 4.593).**

Trzecia publikacja stanowi podsumowanie wyników badania na zwierzętach, celem którego była ocena udziału selektywnego inhibitora kinazy białkowej C (PKC $\alpha\beta$) w mechanizmie obrony przed reaktywnymi formami tlenu z udziałem estru forbolu – PMA. Wykazano, że zastosowanie inhibitora Go6976 znacznie ogranicza stres oksydacyjny indukowany PMA. Inhibitor kinazy białkowej C (PKC $\alpha\beta$) zmniejsza tkankowe stężenie TNF- α oraz indukowany obrzęk płuc. Badanie wykracza poza zakres moich kompetencji zawodowych, stąd odnotowuję jedynie fakt, że wyniki badania zostały opublikowane w międzynarodowym, uznanym czasopiśmie, co świadczy o tym, że zostało pozytywnie przyjęte przez ekspertów. **Publikacja w Pharmacologic Rep IF 2.587.**

Celem ostatniej publikacji – artykułu poglądowego – było podsumowanie danych dotyczących udziału stresu oksydacyjnego w patogenezie astmy oskrzelowej. Praca jest poprawna w stosunku do wymagań stawionych narracyjnym przeglądom. Osobiście preferowałabym przegląd systematyczny, w którym jasno sprecyzowane kryteria kwalifikacji badań do analizy pozwalają ocenić, czy analizą objęte zostały wszystkie dostępne dane. Jednak fakt, że praca została opublikowana w czasopiśmie o IF 2.759 wskazuje na potrzebę również przeglądów narracyjnych.

Reasumując, publikacje przedstawione przez habilitantkę oceniam jako satysfakcjonujące. Stanowią one powiązany tematycznie cykl publikacji. Z wyjątkiem pracy przeglądowej, co oczywiste, badania są innowacyjne, stanowią wkład w rozwój nauki. Wyniki badań przedstawionych w publikacji 1 i 2 mogą być wykorzystane do zaplanowania badań interwencyjnych (z klinicznie istotnymi punktami końcowymi), oceniających skuteczność antyoksydantów w zmniejszaniu ryzyka chorób, w patogenezie których istotną rolę odgrywa stres oksydacyjny. Publikacje habilitantki były cytowane, co jest dodatkowym argumentem przemawiającym za osiągnięciem naukowym.

- **Charakterystyka dorobku dydaktycznego**

Działalność dydaktyczna habilitantki jest związana z prowadzeniem zajęć dla studentów Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w zakresie typowym dla pracowników naukowo-dydaktycznych. Habilitantka prowadzi m.in. zajęcia dotyczące *Metodologii badań naukowych, Postawy prezentacji wyników badań naukowych oraz pisanie*

grantów i publikacji naukowych. Biorąc pod uwagę dorobek naukowy habilitantki (osiągnięty w młodym wieku), zajęcia takie prowadzi właściwa osoba.

- **Inne osiągnięcia**

Habilitantka kilkakrotnie otrzymywała nagrody Rektora UM w Łodzi za osiągnięcia naukowe oraz nagrodę Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Również inne osiągnięcia habilitantki warte są odnotowania, w tym recenzowanie prac zgłoszonych do druku w polskich i zagranicznych czasopismach oraz recenzje prac magisterskich. Habilitantka jest również członkiem kilku towarzystw naukowych.

PODSUMOWANIE

Oceniając całość dorobku dr med. Pauliny Kleniewskiej wraz z cyklem publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego pt. *Lactobacillus, inuliny oraz inhibitora kinazy białkowej C (α i $\beta 1$) w mechanizmie obrony przez reaktywnymi formami tlenu* uważam, że zostały spełnione wymagania do uzyskania stopnia doktora habilitowanego. Za najważniejsze uważam badania pozwalające na ocenę mechanizmu działania badanego synbiotyku. Stwarzają one podstawy naukowe do zaplanowania badań z randomizacją, z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Osiągnięcia zawodowe i dydaktyczne są wystarczające. Dorobek naukowy jest bogaty i wartościowy, w większości opublikowany w czasopismach międzynarodowych o wysokim wskaźniku oddziaływania.

W oparciu o przedstawioną opinię wnoszę do wysokiej Rady Wydziału Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego UM w Łodzi o dopuszczenie dr med. Pauliny Kleniewskiej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Z wyrazami szacunku



Prof. dr hab. med. Hanna Szajewska