

Warszawa, 11.12.2018

dr hab. n. med. Michał Grąt

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny

WARSZAWSKI
UNIwersytet Medyczny
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej,
Transplantacyjnej i Wątroby
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

**RECENZJA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO, DOROBKU NAUKOWEGO ORAZ
OSIĄGNIĘĆ DYDAKTYCZNYCH I ORGANIZACYJNYCH W POSTĘPOWANIU
HABILITACYJNYM DR JAROSŁAWA DANILUKA**

Doktor nauk medycznych Jarosław Daniluk ukończył studia na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (wówczas Akademia Medyczna w Białymstoku) i uzyskał tytuł zawodowy lekarza w 1998 roku. Po zakończeniu studiów odbył roczny staż podyplomowy w Państwowym Szpitalu Klinicznym w Białymstoku, a następnie rozpoczął szkolenie specjalizacyjne w zakresie chorób wewnętrznych w Klinice Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. W 2005 roku uzyskał stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie medycyny na podstawie pracy doktorskiej pt. „Mechanizm interakcji pomiędzy kaskadami kinaz Map aktywowanymi przez cholecystokininę (CCK) i czynnik wzrostu naskórka (EGF) w izolowanych komórkach pęcherzykowych trzustki”, której promotorem był prof. dr hab. Andrzej Dąbrowski. Po uzyskaniu tytułu specjalisty chorób wewnętrznych dr n. med. Jarosław Daniluk rozpoczął szkolenie specjalizacyjne w zakresie gastroenterologii, które zakończył w 2013 roku uzyskaniem tytułu specjalisty gastroenterologii. Poza tytułami specjalisty w 2016 roku uzyskał dwa dyplomy umiejętności, pierwszy w zakresie kolonoskopii oraz drugi w zakresie panendoskopii. W latach 1999-2014 był asystentem, od 2014 roku adiunktem, a od 2017 roku zastępcą kierownika Kliniki Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

OCENA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO PT. „WPLYW WZAJEMNEGO ODDZIAŁYWANIA CZYNNIKÓW ŚRODOWISKOWYCH I ZABURZEŃ GENETYCZNYCH NA ROZWÓJ ZAPALENIA TRZUSTKI I RAKA TRZUSTKI”

Osiągnięciem naukowym przedstawionym przez dr n. med. Jarosława Daniluka jest cykl 4 prac oryginalnych o łącznej punktacji *Impact Factor* 45,308 i łącznej punktacji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego 172. Wszystkie prace zostały opublikowane w czasopismach posiadających *Impact Factor* w zakresie od 8,459 do 13,926. Dr n. med. Jarosław Daniluk jest pierwszym autorem jednej, drugim autorem dwóch, a trzecim autorem jednej z prac wchodzących w skład cyklu. Powiązany tematycznie cykl publikacji dotyczy patogenezy zmian zapalnych w trzustce oraz rozwoju raka trzustki, ze szczególnym uwzględnieniem interakcji czynników zewnętrznych z zaburzeniami molekularnymi o podłożu genetycznym. Obejmuje on następujące pozycje:

1. Daniluk J, Liu Y, Deng D, Chu J, Huang H, Gaiser S, Cruz-Monserrate Z, Wang H, Ji B, Logsdon CD. An NF- κ B pathway-mediated positive feedback loop amplifies Ras activity to pathological levels in mice. *J Clin Invest* 2012;122:1519-1528.
2. Huang H, Daniluk J, Liu Y, Chu J, Li Z, Ji B, Logsdon CD. Oncogenic K-Ras requires activation for enhanced activity. *Oncogene* 2014;33:532-535.
3. Huang H, Liu Y, Daniluk J, Gaiser S, Chu J, Wang H, Li ZS, Logsdon CD, Ji B. Activation of nuclear factor- κ B in acinar cells increases the severity of pancreatitis in mice. *Gastroenterology* 2013;144:202-210.
4. Gaiser S, Daniluk J, Liu Y, Tsou L, Chu J, Lee W, Longnecker DS, Logsdon CD, Ji B. Intracellular activation of trypsinogen in transgenic mice induces acute but not chronic pancreatitis. *Gut* 2011;60:1379-1388.

Pierwsza z prac wchodzących w skład cyklu (*J Clin Invest* 2012;122:1519-1528) dotyczy udziału mutacji genu Ras i zwiększonej ekspresji tego genu w patogenezie procesów zapalnych trzustki i raka tego narządu. Badanie przeprowadzone na modelu zwierzęcym (zmodyfikowane genetycznie myszy) pozwoliło na scharakteryzowanie istotnych interakcji pomiędzy bodźcami indukującymi procesy zapalne w trzustce a mutacjami w obrębie genu K-Ras. Ważną obserwacją poczynioną w tym badaniu było stwierdzenie, że bodźce indukujące jedynie przemijający proces zapalny u myszy bez mutacji K-Ras prowadziły

do zwiększonej i długotrwałej odpowiedzi zapalnej w przypadku obecności mutacji w tym genie. Autorzy zidentyfikowali również konkretny szlak pozytywnego sprzężenia zwrotnego zwiększonej ekspresji Ras obejmujący NF- χ B i cyklooksyzgenazę 2. Uzyskane wyniki mają ważne znaczenie poznawcze i wskazują na zróżnicowany wpływ czynników zewnętrznych na rozwój procesów zapalnych w trzustce i powstawanie nowotworów w zależności od obecności mutacji K-Ras. Identyfikacja konkretnego szlaku molekularnego odpowiedzialnego za nasilenie procesów zapalnych w przypadku obecności mutacji K-Ras pozwala na poszukiwanie nowych metod prewencji raka trzustki i może mieć dużą wartość kliniczną.

Druga publikacja (Oncogene 2014;33:532-535) dotyczy statusu funkcjonalnego białka K-Ras będącego produktem zmutowanego genu. Uzyskane wyniki pozwoliły Autorom zaprzeczyć wcześniejszym hipotezom wskazującym na ciągłą aktywację białka w przypadku obecności mutacji. Skutkowała ona jednak przedłużoną aktywacją białka Ras w przypadku pojawienia się bodźca stymulującego (w badaniu wykorzystano EGF). Publikacja ta pozwoliła zweryfikować wcześniejsze poglądy na patogenetyczną rolę mutacji K-Ras i stanowi ważną pozycję piśmiennictwa dotyczącego tego zagadnienia.

Trzecie badanie (Gastroenterology 2013;144:202-210) dotyczyło znaczenia ekspresji NF- χ B w patogenezie ostrego i przewlekłego zapalenia trzustki. W modelu zwierzęcym (myszy) Autorzy zbadali efekty transgenicznej ekspresji białka p65 (podjednostka NF- χ B) i IKK2 (inhibitor kinazy χ B). Uzyskane wyniki pozwoliły stwierdzić, że ekspresja p65 w normalnych warunkach była kompensowana przez ekspresję IKB- α , co zapobiegało wystąpieniu zmian w komórkach trzustki. Pomimo tego, podanie środka indukującego ostre zapalenie trzustki w przypadku myszy transgenicznych względem p65 było związane z większą odpowiedzią zapalną, większą aktywnością NF- χ B i cięższym przebiegiem zapalenia trzustki.

W odróżnieniu do ekspresji białka p65, ciągła ekspresja IKK2 bezpośrednio prowadziła do wzrostu aktywności NF- χ B i indukcji procesu zapalnego w obrębie trzustki. W kontekście wcześniejszych przeciwstawnych wyników badań publikacja ta ma istotne znaczenie poznawcze i potencjalną wartość kliniczną, wskazując na NF- χ B jako potencjalny cel strategii terapeutycznych u chorych z ostrym i przewlekłym zapaleniem trzustki.

Czwarta z publikacji uwzględnionych w cyklu (Gut 2011;60:1379-1388) opisuje wyniki badania dotyczącego znaczenia przedwczesnej aktywacji trypsynogenu w patogenezie ostrego i przewlekłego zapalenia trzustki. Wykorzystując model zwierzęcy przedwczesnej aktywacji trypsynogenu w komórkach pęcherzykowych trzustki, Autorzy wykazali, że wysoki (u myszy

homozygotycznych względem zmodyfikowanego genu), lecz nie niski (u myszy heterozygotycznych) stopień aktywacji prowadzi do indukcji ostrego zapalenia trzustki. Co ważne, ostry proces zapalny nie przekształcał się w proces przewlekły i nie dochodziło do włóknienia narządu. Te ważne wyniki pozwoliły potwierdzić i scharakteryzować znaczenie patogenetyczne przedwczesnej aktywacji trypsynogenu i stanowią ważny wkład do aktualnego stanu wiedzy.

Najważniejszymi osiągnięciami dr n. med. Jarosława Daniluka, zawartymi w przedstawionym cyklu prac są w mojej ocenie:

1. Identyfikacja interakcji pomiędzy czynnikami indukującymi procesy zapalne w trzustce a mutacją K-Ras
2. Identyfikacja szlaku pozytywnego sprzężenia zwrotnego ekspresji Ras w patogenezie zapalenia trzustki i rozwoju raka trzustki, obejmującego NF- κ B i cyklooksygenazę 2
3. Wykazanie, że mutacja K-Ras nie jest związana z obecnością stale aktywnej formy Ras, jednak jest związana ze zwielokrotnieniem aktywności w przypadku zadziałania odpowiedniego bodźca
4. Scharakteryzowanie roli NF- κ B w patogenezie ostrego i przewlekłego zapalenia trzustki
5. Udowodnienie znaczenia przedwczesnej aktywacji trypsynogenu w patogenezie ostrego zapalenia trzustki

Deklarowany udział procentowy Kandydata w przygotowaniu prac wynosi 30%-70%.

Przedstawiony cykl publikacji został szczegółowo omówiony przez dr n. med. Jarosława Daniluka w autoreferacie. We wszystkich pracach zwraca uwagę bardzo dobre zaplanowanie badań, wzorowy dobór metodologii z wykorzystaniem nowoczesnych metod i podejmowanie nowatorskich zagadnień. Odzwierciedleniem tego jest fakt, że wszystkie zostały opublikowane w prestiżowych czasopismach o wysokim współczynniku *Impact Factor*.

Wszystkie publikacje powstały w wyniku współpracy międzynarodowej Habilitanta z jednym z wiodących ośrodków onkologicznych na świecie – MD Anderson Cancer Center w Houston. Pomimo stosunkowo niewielkiej ilości prac zawartych w cyklu oraz tego, że dr n. med. Jarosław Daniluk jest pierwszym autorem tylko jednej z prac, nie mam wątpliwości, że przedstawiony cykl publikacji stanowi godne uznania osiągnięcie naukowe w pełni upoważniające Kandydata do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego.

OCENA ISTOTNEJ AKTYWNOŚCI NAUKOWEJ I INNYCH OSIĄGNIĘĆ

Poza pracami uwzględnionymi w osiągnięciu naukowym, Habilitant jest autorem lub współautorem 9 publikacji oryginalnych, 1 opisu przypadku i 1 pracy pogładowej w czasopismach posiadających współczynnik *Impact Factor*. W czasopismach nieposiadających współczynnika *Impact Factor* Habilitant jest autorem lub współautorem 1 opisu przypadku i 5 prac pogładowych. Łączny współczynnik *Impact Factor* publikacji niewchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi 54,13, a łączna punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego – 323 punkty. Ponadto, dr n. med. Jarosław Daniluk jest współautorem 17 streszczeń ze zjazdów międzynarodowych i 4 streszczeń ze zjazdów krajowych. Liczba cytowań Habilitanta według bazy Web of Science wynosi 553, a indeks Hirscha – 8. Dr n. med. Jarosław Daniluk był wykonawcą 1 grantu finansowanego ze środków Naukowego Centrum Nauki, wykonawcą w 1 sponsorowanym randomizowanym badaniu klinicznym oraz kierownikiem i wykonawcą prac statutowych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Na uwagę zasługują publikacje niewchodzące w skład cyklu stanowiącego osiągnięcie naukowe. Habilitant regularnie publikuje wyniki swoich prac w najbardziej prestiżowych czasopismach o wysokim współczynniku *Impact Factor*. Tematyka prowadzonych przez dr n. med. Jarosława Daniluka badań dotyczy między innymi sygnałów wewnątrzkomórkowych w komórkach pęcherzykowych trzustki, etiopatogenezy raka trzustki, mechanizmów insulinooporności w odpowiedzi na dietę wysokotłuszczową, zmian immunologicznych w odpowiedzi na czynniki zewnętrzne, epidemiologii zakażeń *H. pylori* oraz nieswoistych chorób zapalnych jelit. Na uznanie zasługuje podejmowanie przez lekarza klinicystę problemów na poziomie komórek i tkanek, często z zakresu badań podstawowych, wykorzystując aktualne metody badawcze oraz odnoszenie uzyskanych wyników do praktyki klinicznej.

Dr n. med. Jarosław Daniluk odbył 3-letni staż naukowy oraz 3 krótkoterminowe staże w ramach stypendium na Wydziale Biologii Nowotworu w MD Anderson Cancer Center w latach 2009-2014. Ponadto, odbył krajowe szkolenia w zakresie przeprowadzenia doświadczeń ze zwierzętami, symulacji medycznej wysokiej wierności oraz metabolomiki w badaniach klinicznych. Był uczestnikiem krajowych kursów z zakresu chorób wewnętrznych, gastroenterologii i endoskopii.

W ramach pracy dydaktycznej dr n. med. Jarosław Daniluk prowadził ćwiczenia, wykłady i seminaria dla studentów medycyny, w tym anglojęzycznych, na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku. Prowadził również zajęcia dla studentów kierunków stomatologia, techniki dentystyczne, analityki medycznej i dietetyki. Poza macierzystą uczelnią, dr n. med. Jarosław Daniluk prowadzi wykłady i seminaria na Wydziale Nauk Medycznych w języku angielskim Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie. Był wykładowcą na kursie przygotowującym do Lekarskiego Egzaminu Końcowego. Od 2012 roku pełni funkcję Opiekuna Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Habilitant był członkiem Komitetu Organizacyjnego 3 edycji Białostockich Dni Gastroenterologii. Od 2014 roku pełni funkcję Przewodniczącego Oddziału Białostockiego Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Jako Przewodniczący, brał udział w organizacji 6 posiedzeń naukowo-szkoleniowych oddziału Białostockiego Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Dr n. med. Jarosław Daniluk jest Konsultantem Wojewódzkim w dziedzinie chorób wewnętrznych w województwie podlaskim, a funkcję tę pełni od 12 stycznia 2015 roku. Od 2018 roku jest członkiem komisji egzaminacyjnej Centrum Egzaminów Medycznych w dziedzinie chorób wewnętrznych. Brał udział, jako członek Jury, w studenckich konferencjach naukowych.

Na zaproszenie redakcji był recenzentem prac w *Advances in Medical Sciences* i *Plos One*. Za swoją działalność naukową dr n. med. Jarosław Daniluk był kilkakrotnie wyróżniany nagrodami JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Young Investigator Travel Award American Pancreatic Association oraz nagrodą dla najlepszej pracy dotyczącej trzustki na European Bridging Meeting of Gastroenterology w Berlinie.

Aktywność naukową, dydaktyczną i organizacyjną dr n. med. Jarosława Daniluka oceniam jako w pełni wystarczającą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego nauk medycznych.

PODSUMOWANIE

Po ocenie przedstawionego przez dr n. med. Jarosława Daniluka osiągnięcia naukowego oraz jego aktywności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej stwierdzam, że spełniają one kryteria ubiegania się o stopień doktora habilitowanego wyszczególnione w Ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2017 poz. 1789) oraz Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego

z dnia 1 września 2011 r. Wnoszę do Komisji Habilitacyjnej i Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie dr n. med. Jarosława Daniluka do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

WARSZAWSKI
UNIwersytet MEDYCZNY
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej,
Transplantacyjnej i Wątroby
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

dr hab. n. med. Michał Grąt
Lekarz
2863398
