



UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY
Z ODDZIAŁEM MEDYCZYNY LABORATORYJNEJ

Zakład Chemii Leków

15-222 Białystok, ul. Mickiewicza 2D
Tel. (85) 748-57-06, FAX (85) 748-58-66
pal@umb.edu.pl

Prof. dr hab. n. farm. Jerzy Pałka

Białystok, 31.10.2016.

OCENA

dorobku naukowo-badawczego, dydaktyczno-organizacyjnego i rozprawy habilitacyjnej dr n. farm. Michała Ciborowskiego, adiunkta w Centrum Badań Klinicznych, Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, wykonana na zlecenie Centralnej Komisji, w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna.

I. Dane biograficzne

Michał Ciborowski ukończył studia chemiczne na Wydziale Biologiczno-Chemicznym Uniwersytetu w Białymstoku w 2003 roku. Stopień doktora nauk farmaceutycznych uzyskał w 2008 roku, nadany uchwałą Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (UMB) na podstawie rozprawy doktorskiej pt. "Poszukiwanie przyczyn niskiej skuteczności leków blokujących receptor GPIIb/IIIa w zapobieganiu nadkrzepliwości i zwiększonej agregacji płytek". W latach 2003-2012 pracował w Zakładzie Chemii Fizycznej Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, początkowo na stanowisku asystenta (2003-2009) a następnie adiunkta (2011-2012). W latach 2009-2011 odbył dwuletni staż naukowy w Centrum Metabolomiki i Bioanalizy (CEMBIO) Uniwersytetu San-Pablo w Madrycie, a w latach 2002-2013 wiele kursów chemii analitycznej. Od 2012 zatrudniony jest na stanowisku adiunkta w Centrum Badań Klinicznych UMB.

Główny nurt zainteresowań naukowych dr Michała Ciborowskiego dotyczy badań nad zastosowaniem wysoko zaawansowanych technologii analitycznych (LC-MS, LC-QTOF-MS/MS, GC-MS) w analizie metabolomicznej, lipidomicznej i proteomicznej płynów ustrojowych i tkanek w przebiegu chorób układu sercowo-naczyniowego oraz nowotworowych.

II. Ocena dorobku naukowo-badawczego

Dorobek naukowy dr Michała Ciborowskiego obejmuje 25 publikacji, w tym 1 pracę poglądową, dwa rozdziały w książkach oraz 49 komunikatów konferencyjnych. W większości powyższych prac (19) jest pierwszym lub drugim autorem. Prace te posiadają łączny **IF=73,349 (655 punktów MNiSW)**. Z dorobku naukowego wyodrębniono 5 prac o łącznym **IF = 22,389 (200 punktów MNiSW)**, stanowiących szczególne osiągnięcie (w myśl art.16 ust.2 Ustawy z 14 marca 2003, o stopniach naukowych i tytule naukowym, Dz.U. z 2003r., nr 65, poz.595, Dz.U. z 2005 r., nr. 164, poz. 1365, Dz.U. z 2011 r., nr.84, poz. 455).

W początkowym okresie działalności badawczej, zainteresowanie Habilitanta skupione było na poszukiwaniu endogennych czynników aktywujących płytki krwi i proces zakrzepowy w celu wyjaśnienia molekularnego mechanizmu tego zjawiska. Uzyskane wyniki dostarczyły dowodów udziału wymiennicy jonowych Na^+/H^+ oraz glikoproteiny GPIIb/IIIa – receptora fibrynogenu, w procesie aktywacji płytek krwi. Pozwoliło to postawić hipotezę zakładającą przeciwwakrzepowe działanie blokerów receptora GPIIb/IIIa, np. eptifibatydu czy tirofibanu. Wyniki tych badań wraz z dyskusją na temat prawdopodobnych mechanizmów działania przeciwwakrzepowego tych związków i jednocześnie słabej ich skuteczności terapeutycznej zostały zamieszczone w pracy doktorskiej pt. „Poszukiwanie przyczyn niskiej skuteczności leków blokujących receptor GPIIb/IIIa w zapobieganiu nadkrzepliwości i zwiększonej agregacji płytek”.

W toku dalszej działalności naukowej przedmiotem głównego zainteresowania Habilitanta było opanowanie nowoczesnej metodologii analiz metabolomicznych w celu badania przebiegu różnych chorób. Ogromna ilość otrzymywanych parametrów z analiz metabolomicznych skierowała zainteresowania młodego badacza również na metody analizy statystycznej. W celu opanowania umiejętności analizy danych wielkoskalowych Habilitant odbył 2 letni staż naukowy w jednym z najlepszych europejskich ośrodków badań metabolomicznych, Centrum Metabolomiki i Bioanalizy (CEMBIO) Uniwersytetu San-Pablo-CEU w Madrycie. Zainteresowanie metodologią jednoczesnej analizy ogromnego zbioru metabolitów w płynach ustrojowych i tkankach oraz określenie istotności statystycznej ilościowych zmian tych związków w przebiegu różnych chorób zdominowało dalszą działalność naukowo-badawczą Habilitanta. Głównym narzędziem badawczym uczynił nowoczesne techniki separacyjne sprzężone ze spektrometrią mas: wysokosprawną chromatografię cieczową oraz chromatografię gazową z różnymi odmianami detekcji mas (LC-MS, LC-QTOF-MS/MS, GC-MS), dostarczającymi wielu parametrów analizowanych związków. Rozwój tego kierunku badań zapewnił doskonały zespół naukowy stworzony przez prof. Coral Barbas, kierownika CEMBIO Uniwersytetu San-Pablo-CEU w Madrycie i pioniera w badaniach metabolomicznych. Dr Michał Ciborowski jest zatem spadkobiercą innowacyjnej technologii badawczej, którą opanował i wdrożył do rozwiązywania własnych zadań badawczych. Dowodem tego jest kilka prac metodologicznych opisujących strategię obróbki danych wielkoskalowych, metody identyfikacji metabolitów i analizę statystyczną danych. Przykładem badań z tego zakresu jest wykazanie ogromnego zróżnicowania (około 100 metabolitów) w profilu metabolicznym osocza nurków poddanych dekompresji. Szczególnie cenne okazały się wyniki badań metabolitów fosfatydylocholiny i fosfatydyloetanolaminy, np. diagnostyczne znaczenie lisoplasmalogenu - induktora powstawania skrzepu lub galaktozylo-hydroksylizyny - markera resorpcji kości, które mogą być przydatne w monitorowaniu bezpieczeństwa dekompresji nurków. Niezwykle cenne są wyniki badań nad analizą metabolitów krwi pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. W obrębie lipidów krwi tych pacjentów Habilitant wykrył charakterystyczne metabolity acylkarnityny i amidów kwasów tłuszczowych, korelujące z kliniczną postacią choroby. Mogą one być wykorzystane w diagnostyce rokowniczej choroby oraz analizie decyzyjnej procesu farmakoterapeutycznego.

Dalsze badania dotyczyły wczesnej diagnostyki kobiet ciężarnych w kierunku przewidywania prawdopodobnej masy urodzeniowej noworodków, które wykazały rokowniczą wartość niektórych metabolitów fosfolipidów, witaminy D3 i bilirubiny. Interesujące poznawczo i aplikacyjnie są także badania nad metabolitami moczu szczurów z eksperymentalnie wywołaną cukrzycą. Badania te wykazały obecność charakterystycznych metabolitów aminokwasów, których profil ulegał zmianie pod wpływem podawania zwierzętom ekstraktu rozmarynu lekarskiego z kwasem foliowym.

Na podstawie dokumentacji publikacyjnej można stwierdzić, że Habilitant opanował metodologię analiz metabolomicznych, proteomicznych i lipidomicznych, doskonaląc nowoczesny warsztat badawczy chemii analitycznej. Zastosowanie innowacyjnych technik badawczych pozwoliło Habilitantowi wykryć wiele metabolitów charakterystycznych dla obrazu klinicznego choroby. Badania te posiadają zatem nie tylko znaczenie poznawcze ale również aplikacyjne o dużym potencjale zastosowania w diagnostyce chorób. Aktualnie Habilitant wykorzystuje te narzędzia badawcze do oceny profili metabolicznych różnych typów nie drobnokomórkowego raka płuc w ramach projektu badawczego OPUS finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki (NCN), którego Habilitant jest kierownikiem oraz w ramach programu STRATEGMED finansowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju.

III. Ocena osiągnięcia naukowego określonego w art.16 ust.2 Ustawy z 14 marca 2003, o stopniach naukowych i tytule naukowym, Dz.U. z 2003r., nr 65, poz.595, Dz.U. z 2005 r., nr. 164, poz. 1365, Dz.U. z 2011 r., nr.84, poz. 455).

Przedmiotem oceny znaczącego osiągnięcia naukowego jest cykl 5 prac współautorskich w których Habilitant opisuje wyniki badań nad zastosowaniem analizy metabolomicznej, proteomicznej i lipidomicznej do oceny zaburzeń metabolicznych w przebiegu różnych chorób układu krążenia. Tematyka badawcza osiągnięcia naukowego Habilitanta jest zatem konsekwencją zainteresowań poszukiwaniem nowych rozwiązań metodologicznych diagnostyki chorób. Ten kierunek badań konsekwentnie realizowany przez wiele lat pozwolił na podsumowanie osiągniętych wyników i przedyskutowanie perspektyw zastosowania analizy metabolomicznej w diagnostyce rokowniczej i monitorowaniu farmakoterapii. Osiągnięcie naukowe pt. "Ocena zmian szlaków metabolicznych fosfolipidów wywołanych chorobami układu krążenia z wykorzystaniem wielkoskalowych metod opartych na spektrometrii mas" stanowią prace doświadczalne o łącznym współczynniku oddziaływania **IF =22,389 (200 punktów MNiSW)**. We wszystkich 5 pracach opublikowanych w latach 2011-2016 dominująca rola dr Michała Ciborowskiego w koncepcji, organizacji pracy i przeprowadzeniu doświadczeń została potwierdzona stosowymi oświadczeniami współautorów. W pracach tych Habilitant jest pierwszym (3 prace) lub drugim (2 prace) autorem.

Autor osiągnięcia naukowego dokonał analizy lipidomicznej, proteomicznej i metabolomicznej osocza pacjentów z chorobami układu sercowo naczyniowego oraz wykrył wiele biomarkerów tych chorób. W celu przeprowadzenia analiz lipidomicznych Habilitant opracował metodę LC-QTOF-MS/MS z jonizacją elektro-rozpylaniem oraz scharakteryzował metodykę identyfikacji widm fragmentacyjnych fosfolipidów. Metodologia tej analizy została

opisana w czasopiśmie głównego nurtu dyscypliny badawczej (*Journal of Proteome Research*) i wykorzystana w dalszych badaniach nad poszukiwaniem markerów tętniaka, miażdżycy, cukrzycy i stresu oksydacyjnego. Szczególnie cenne okazały się pionierskie badania nad sekretomem tętniaka ludzkiej aorty, które wykazały obecność w ścianie tętniaka i skrzeplinie trombogennych metabolitów fosfolipidów, leukotrienu B₄, anandamidu, oleamidu, kwasu hipurowego, a także metabolitów aminokwasów i witamin, stanowiących markery tej choroby. Ponadto Habilitant wykazał, że profil metaboliczny osocza krwi pacjentów z tętniakiem korelował ze stanem zaawansowania klinicznego choroby. Wyniki tych badań sugerują nie tylko zaburzenie w ścianie tętniaka metabolizmu lipidów i aminokwasów, ale także rozwój stresu oksydacyjnego i procesu zapalnego. Wyniki te nasunęły Habilitantowi przypuszczenie, że podłożem chorób układu krążenia może być stres oksydacyjny przyczyniający się do peroksydacji lipidów, inaktywacji enzymów, receptorów i białek szlaków sygnałowych. W celu oceny tego zjawiska przeprowadził badania na ozonowanej krwi ludzkiej, stanowiącej model kontrolowanego stresu oksydacyjnego. W zależności od dawki zastosowanego ozonu zaobserwował zmiany w zawartości osoczowych antyoksydantów (np. kwasu piroglutaminowego, bilirubiny, dihydroksywitaminy D₃) i produktów utleniania lipidów (np. kwasu trihydroksyoktadekanowego) oraz zmiany w metabolitach fosfatydylocholiny, stanowiących nowe biomarkery stresu oksydacyjnego.

Sporo uwagi Habilitant poświęcił lipoproteinom we frakcjach LDL i HDL krwi ludzkiej. W celu analizy lipidów i białek w tych frakcjach krwi opracował nową innowacyjną metodę jednoczesnej ekstrakcji poszczególnych klas związków oraz nowe metody analizy z wykorzystaniem LC-QTOF-MS dla lipidów i LC-Orbitrap-MS dla białek. Na podstawie uzyskanych wyników przedstawił skład lipidomu frakcji HDL i LDL, zgodny z aktualną wiedzą w tym zakresie. Opracowaną metodykę Habilitant wykorzystał do analizy lipidomiczno-proteomicznej frakcji HDL i LDL myszy z wyciszonym genem apolipoproteiny E, stanowiących model miażdżycy. Badania te wykazały wielokrotnie wyższy poziom acyli tłuszczowych, prenoli, steroli, sfingolipidów, glicerofosfolipidów i innych metabolitów we frakcji LDL oraz istotne różnice w apolipoproteinach i podjednostce beta-2 hemoglobiny, uczestniczących w transporcie i metabolizmie cholesterolu i żelaza.

Powyższe wyniki badań uzyskano dzięki opracowaniu metodologii wielkoskalowych analiz metabolomicznych z zastosowaniem innowacyjnej technologii analitycznej (nowoczesnych technik separacyjnych sprzężonych ze spektrometrią mas). Przedstawiony cykl publikacji dostarcza dowodów udziału stresu oksydacyjnego w patogenezie miażdżycy i tętniaka aorty oraz identyfikuje metabolity fosfolipidów i lipo-protein jako potencjalne markery tych chorób.

Badania objęte publikacjami dokumentującymi szczególne osiągnięcie naukowe kandydata do stopnia doktora habilitowanego stanowią oryginalny i twórczy wkład do metodologii analizy metabolomicznej, lipidomicznej i proteomicznej płynów ustrojowych i tkanek w przebiegu chorób układu sercowo-naczyniowego, a także identyfikują charakterystyczne metabolity, które mogą służyć za markery tych chorób. Powyższe badania realizowane były w ramach 4 projektów badawczych finansowanych przez NCBiR, NCN oraz Polsko-Hiszański program badawczy w ramach umowy offsetowej, a także wielu projektów badawczych finansowanych w ramach działalności statutowej Uczelni. Pozwoliło to rozwinąć współpracę z krajowymi i zagranicznymi ośrodkami naukowymi. Za działalność

naukową Habilitant został wyróżniony 6 nagrodami Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (3 indywidualnymi i 3 zespołowymi).

IV. Ocena dorobku dydaktyczno-organizacyjnego

Dr Michał Ciborowski posiada doświadczenie dydaktyczne z zakresu chemii fizycznej oraz metabolomiki. W latach 2003-2012 prowadził ćwiczenia z chemii fizycznej dla studentów kierunku Farmacja i Analityka Medyczna. W latach 2014-2015 był organizatorem i wykładowcą dwóch kursów z zakresu metabolomiki i proteomiki dla studentów studiów doktoranckich. W latach 2005-2012 był opiekunem naukowym 4 prac magisterskich.

Od 2013 roku dr Michał Ciborowski zatrudniony jest na stanowisku asystenta w Centrum Badań Klinicznych UMB. Aktywnie uczestniczy w działalności organizacyjnej tej jednostki przyczyniając się do stworzenia zaplecza naukowo-badawczego do prowadzenia badań metabolomicznych. Posiada osiągnięcia w kształceniu młodej kadry naukowo-badawczej jako ko-promotor rozprawy doktorskiej Joanny Godzień, obronionej w 2015 roku na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu San-Pablo w Madrycie.

W latach 2002-2013 Habilitant odbył wiele zagranicznych staży naukowych, głównie w Hiszpanii. Jest członkiem dwóch międzynarodowych towarzystw naukowych, European Association for the Study of Diabetes oraz Metabolomics Society.

Reasumując stwierdzam, że dr Michał Ciborowski jest doświadczonym dydaktykiem i sprawnym organizatorem, pełniącym wiele ważnych funkcji w życiu Uczelni i środowiska akademickiego.

IV. Wniosek końcowy

Dorobek naukowy dr Michała Ciborowskiego obejmuje 25 publikacji, w tym 1 pracę poglądową, dwa rozdziały w książkach oraz 49 komunikatów konferencyjnych. W większości powyższych prac (19) jest pierwszym lub drugim autorem. Prace te posiadają łączny **IF=73,349 (655 punktów MNiSW)**. Z dorobku naukowego wyodrębniono 5 prac o łącznym **IF = 22,389 (200 punktów MNiSW)**, stanowiących szczególne osiągnięcie (w myśl art.16 ust.2 Ustawy z 14 marca 2003, o stopniach naukowych i tytule naukowym, Dz.U. z 2003r., nr 65, poz.595, Dz.U. z 2005 r., nr. 164, poz. 1365, Dz.U. z 2011 r., nr.84, poz. 455).

Wyniki tych badań wnoszą oryginalny i twórczy wkład do metodologii analizy metabolomicznej, lipidomicznej i proteomicznej płynów ustrojowych i tkanek w przebiegu chorób układu sercowo-naczyniowego oraz nowotworowych, a także identyfikują charakterystyczne metabolity, które mogą służyć za markery tych chorób.

Na uwagę zasługuje aktywna działalność dydaktyczna, organizacyjna oraz konkurencyjność w zakresie pozyskiwania środków na działalność badawczą (4 granty badawcze finansowane przez Polsko-Hiszpański program Offsetowy, NCBiR i NCN).

Powyższe argumenty upoważniają mnie do przedłożenia Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim UMB wniosku o dopuszczenie dr Michała Ciborowskiego do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

KIEROWNIK
Zakładu Chemii Leków
[Podpis]
prof. dr hab. Jerzy Rulka