



UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

KATEDRA I ZAKŁAD CHEMII KLINICZNEJ I DIAGNOSTYKI MOLEKULARNEJ

ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań

tel. 061 8 69 14 27, 061 8 69 15 32

e-mail: mrybczyn@ump.edu.pl

Poznań, dnia.26.10. 2013 roku

Ocena

cyklu prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego pt „*Identyfikacja zależnych od prolidazy wewnątrzkomórkowych szlaków metabolicznych stanowiących molekularne cele eksperymentalnej farmakoterapii zapalenia i procesu nowotworowego*” oraz dorobku naukowego i działalności dydaktycznej dr n. farm. Arkadiusza Surazyńskiego w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Dr nauk farmaceutycznych Arkadiusz Surazyński jest absolwentem Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej Akademii Medycznej w Białymstoku. Tytuł magistra farmacji uzyskał w 1998 roku. W latach 1998 - 2006 był zatrudniony na stanowisku asystenta a od 2006 r. do chwili obecnej na stanowisku adiunkta w Zakładzie Chemii Leków, Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Rada Wydziału Farmaceutycznego w Sosnowcu Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach w 2002 roku nadała mgr Arkadiuszowi Surazyńskiemu stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych na podstawie rozprawy doktorskiej pod tytułem „*Mechanizm inhibitorowego działania kwasu acetylosalicylowego na metabolizm kolagenu w fibroblastach skóry ludzkiej*” (promotor prof. dr hab. n. farm. Jerzy Pałka)

W roku 2003 uzyskał specjalizację z zakresu farmacji aptecznej.

W latach 2003-2005 odbył staż naukowy w National Cancer Institute, Frederick (MD, USA) oraz 2006 roku w tym samym Instytucie dwumiesięczną misję naukową.

Ocena dorobku naukowego

Dorobek naukowy dr Arkadiusza Surazyńskiego obejmuje 40 oryginalnych prac doświadczalnych opublikowanych w około 90% w znaczących recenzowanych czasopismach zagranicznych o sumarycznym współczynniku oddziaływania IF 93.635 (KBN/ MNiSW 702), oraz 4 prace pełnotekstowe opublikowane w suplemencie czasopisma o sumarycznej wartości IF3.642. W 14 pracach jest pierwszym autorem, kolejnych 14 pracach drugim autorem a w pozostałych 16 publikacjach trzecim lub kolejnym autorem. Jest współautorem 43 doniesień zjazdowych prezentowanych na kongresach i sympozjach naukowych w kraju i za granicą. Wygłosił jeden referat na konferencji międzynarodowej oraz na dwóch konferencjach krajowych. Z opracowania wg Science Citation Index Expanded wynika, że prace których jest współautorem cytowano 457 razy (bez autocytowań), indeks Hirscha -14.

Jest współautorem zgłoszenia patentowego zarejestrowanego w Federalnym Rejestrze USA (vol. 73, no.57, 2008) na wynalazek : *Prolidase expression construct useful as anti-angiogenesis screen.*

Był kierownikiem (4) oraz współwykonawcą (16) projektów finansowanych w ramach działalności statutowej Akademii Medycznej/Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Zainteresowania naukowe Habilitanta koncentrują się na poznaniu biochemicznych i molekularnych mechanizmów zaburzeń metabolizmu kolagenu, poszukiwaniu współoddziaływania zaangażowanych w przekazywanie sygnałów molekuł sygnałowych, receptorów i czynników transkrypcyjnych, ich identyfikacji, współzależności oraz możliwości ich wykorzystania jako celów terapeutycznych. Problematykę tę rozwija pod kierunkiem prof. Jerzego Pałki od momentu podjęcia pracy w Zakładzie.

Spśród 44 prac oryginalnych dr Arkadiusz Surażyński wyodrębnił jednotematyczny złożony z siedmiu prac cykl mający stanowić podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego. W sześciu z siedmiu prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego pt **„Identyfikacja zależnych od prolidazy wewnątrzkomórkowych szlaków metabolicznych stanowiących molekularne cele eksperymentalnej farmakoterapii zapalenia i procesu nowotworowego”** jest pierwszym autorem. Współautorzy złożyli wymagane oświadczenia. Łączny IF tych prac wynosi 21,18

Przedmiotem prezentowanych w omawianym osiągnięciu naukowym badań jest ocena molekularnego mechanizmu regulacji szlaków wewnątrzkomórkowego przekazywania sygnałów zależnych od aktywności prolidazy, enzymu katalizującego końcowy etap hydrolyzy białek zawierających prolinę i hydroksyprolinę. Wiązania imidowe w kolagenie występują w diimidodipeptydzie glicyno-prolinie, który jest substratem dla prolidazy. Tym samym ta cytoplazmatyczna imidopeptydaza uczestniczy w ponownym wykorzystaniu proliny, uzyskanej w wyniku hydrolyzy kolagenu stanowiącego około jedną trzecią białek ustroju, do syntezy kolagenu. Ponieważ kolagen nie tylko stanowi białka strukturalne macierzy zewnątrzkomórkowej, również uczestniczy jako ligand receptorów integrynowych w przekazywaniu sygnału w komórce tym samym uczestniczy w regulacji ekspresji genów, różnicowaniu i wzroście komórek.

Doskonała znajomość regulacji procesów komórkowych z udziałem aktywacji receptorów integrynowych i kaskady sygnałowej w wyniku fosforylacji kinazy FAK oraz kolejnych dróg z udziałem białek Ras, Raf, które powodują fosforylację MAP kinaz aktywujących w jądrze komórkowym czynniki transkrypcyjne takie jak NFκB oraz p53 uczestniczące w regulacji ekspresji genów kodujących białka zaangażowane w procesie różnicowania i wzrostu komórek stanowiło podstawę podjęcia przez Habilitanta badań nad rolą prolidazy w regulacji metabolizmu komórkowego. Badania nad wewnątrzkomórkową regulacją aktywności prolidazy wykazały, że fosforylacja enzymu zachodzi w wyniku sygnału generowanego nie tylko przez receptory integrynowe oraz IGF, ale także pod wpływem mediatorów zapalenia takich jak tlenek azotu. Wykazano, że tlenek azotu pochodzący z egogennych donorów tlenu azotu (DETA/NO i SN-I) jak również w wyniku wewnątrzkomórkowej nadekspresji iNOS po transfekcji NIH 3T3 mysich fibroblastów powoduje wzrost aktywności prolidazy. Badania wykazały, że obserwowany wzrost aktywności nie był związany ze wzrostem syntezy białka enzymatycznego (western blot) co wskazywało na post-translacyjny mechanizm aktywacji enzymu. Kolejne badania nad mechanizmem aktywacji enzymu wykazały, że reszty serylowo-treonylowe białka ulegają fosforylacji na drodze PKG-cGMP, fosforylacja nie zachodzi pod wpływem MAPkinaz.(1)

Udział tlenu azotu w regulacji aktywności prolidazy jak również w wielu procesach fizjologicznych i patologicznych a szczególnie procesie zapalenia i angiogenezy stanowiły przyczynę podjęcia badań, które pozwoliły na stwierdzenie w komórkach transferowanych wektorem prolidazy znacznego wzrostu ekspresji czynnika stymulującego angiogenezę VEGF oraz transportera glukozy- Glut-1 (2).

Kolejnym osiągnięciem było wykazanie udziału prolidazy w modulacji ekspresji czynnika transkrypcyjnego HIF-1, odpowiedzialnego za regulację ekspresji genów uczestniczących w proliferacji i apoptozie komórek. Ponadto wykazano, że wraz ze wzrostem aktywności prolidazy

zachodzi wzrost ekspresji fragmentu HRE w DNA, co tłumaczy obserwowany wzrost ekspresji VEGF i GLUT-1 w komórkach transfekowanych wektorem prolidazy. Podobny efekt obserwowano w komórkach traktowanych prolina i hydroksyprolina co wskazuje, że za obserwowane efekty odpowiedzialna jest enzymatyczna aktywność prolidazy wpływająca na wewnątrzkomórkowe stężenie obu aminokwasów (2). Kolejnym osiągnięciem było wykazanie po raz pierwszy, że za obniżenie degradacji HIF-1 α nie jest odpowiedzialna bezpośrednio prolidaza jako enzym lecz produkty jej enzymatycznego działania - prolina i hydroksyprolina (2).

Jednym z istotnych osiągnięć w badaniach nad regulacyjną rolą produktów aktywności enzymatycznej prolidazy było wykazanie działania indukującego ekspresję TGF- β 1, receptora tego czynnika wzrostowego oraz fosforylowanego czynnika mTOR, który uczestniczy w przekazywaniu sygnału z udziałem receptora TGF- β 1 (4). Obserwowane zależności pozwalają na wykorzystanie ich w planowaniu interwencji terapeutycznej. Interesujące są badania przedstawiające zależność między aktywnością prolidazy, syntezą kolagenu a ekspresją czynnika transkrypcyjnego NF κ B w fibroblastach traktowanych inhibitorem prolidazy (Cbz-Pro) wskazujące na hamowanie aktywności prolidazy wywołaną up-regulację ekspresji tego czynnika transkrypcyjnego.

Kolejne badania (5, 6) przeprowadzone na modelu komórkowym (komórki raka piersi: MCF-7, MDA-MB-231 oraz komórki endometrium Ishikawa) nad rolą receptorów PPAR- γ i receptorów estrogenowych oraz komunikacji między nimi jak również udziału czynników transkrypcyjnych regulowanych aktywnością prolidazy pozwoliły dowieść, że zachodzi zjawisko cross-talk pomiędzy estrogenowym receptorem α a receptorem PPAR- γ . W tych badaniach wykorzystano aktywatory PPAR- γ – tiazolidynodiony oraz telmisantron, które indukowały w obecności estrogenu hamowanie biosyntezy kolagenu w wyniku indukcji ekspresji NF κ B znanego inhibitora ekspresji genów kolagenu. Badania te mają znaczenie aplikacyjne ponieważ wykazały, że receptor PPAR- γ może być wykorzystany jako cel w farmakoterapii nowotworów estrogenozależnych.

W ostatniej (7) z prac wchodzących w skład cyklu dowiedziono znaczenia receptora estrogenowego α w zależnej od aktywności prolidazy regulacji ekspresji czynnika transkrypcyjnego HIF- 1 α w komórkach nowotworu piersi.

Podsumowując, z pełnym przekonaniem stwierdzam, że wyniki badań przedstawione przez dr Arkadiusza Surażyńskiego w spójnym tematycznie cyklu prac, w których jest wiodącym badaczem, są oryginalnym opracowaniem przyczyniającym do poszerzenia wiedzy z zakresu roli prolidazy w regulacji funkcji czynników transkrypcyjnych (HIF-1 α , NF κ B), czynników wzrostowych (TGF- β 1) oraz roli tlenu azotu i receptora estrogenowego α w regulacji aktywności tego enzymu. Ponadto posiadają aspekt aplikacyjny wskazując cele molekularne dla ingerencji w proces nowotworowy oraz zapalny.

Pozostały dorobek naukowy dr Arkadiusza Surażyńskiego obejmujący pracę doktorską, badania przed uzyskaniem jak i po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutyczny jest ściśle związany z metabolizmem kolagenu. Istotny fragment stanowią badania nad udziałem kolagenu w patogenezie chorób. Badania wykazujące wzrost ekspresji podjednostki β 1 receptora integrzynowego oraz nieznaczne obniżenie aktywności prolidazy w zapaleniu trzustki w porównaniu z obniżeniem ekspresji i aktywności tego enzymu jak również wzrostem poziomu w surowicy pacjentów z nowotworem trzustki induktora biosyntezy kolagenu – insulino-podobnego wzrostowego IGF-1 stanowią kolejne osiągnięcie mogące mieć znaczenie w diagnostyce różnicowej zapalenia i nowotworu trzustki (All 7).

Jest współautorem badań dotyczących zaburzeń metabolizmu kolagenu na poziomie molekularnym z udziałem genów prokolagenu I (All 10, All 17), modulatorów receptora estrogenowego (All 9), niesteroidowych leków zapalnych (All 11), oraz modulatorów receptora integrzynowego (All 12) poprzez modulację aktywności prolidazy.

Charakteryzując oryginalny dorobek Habilitanta należy podkreślić jego udział w badaniach nad oksydazą prolinową (POX), które realizowane z zespołem prof. J.M. Phanga pozwoliły wykazać, że nadtlenuk wodoru generowany przez MnSOD powoduje hamowanie procesu apoptozy stymulowanej przez ten enzym (All 15) a aktywacja POX upośledza fosforylację MAP kinaz (All 19). Ponadto wykazano, że PROX poprzez obniżenie ekspresji, aktywności COX2 oraz hamowanie fosforylacji EGF odgrywa rolę w regulacji pronowotworowych szlaków sygnałowych (All 24). Ponadto jest współautorem badań których celem było poznanie w procesie zapalnym dróg molekularnego działania kwasu hialuronowego poprzez jego ochronne działanie w procesie zaburzonego metabolizmu kolagenu wywołanego IL1. (All 18, All 28, All 31).

Jest współautorem wielu prac dotyczących poszukiwania nowych strategii pozwalających na ingerencji w procesy zapalne i nowotworzenia. Rezultaty wielokierunkowych badań, których jest współautorem, dotyczących metabolizmu kolagenu a w szczególności modulacji dróg przekazywania sygnału w komórce otwierają nowe możliwości dla terapeutycznej ingerencji w proces zapalny i proces nowotworzenia.

Opublikowane badania prowadzone na liniach komórek prawidłowych i nowotworowych oraz materiale biologicznym od pacjentów wskazują na nowoczesny warsztat badawczy oraz umiejętność wykorzystania szeregu nowoczesnych metod biochemicznych i biologii molekularnej.

Uznaniem jego osiągnięć naukowych są uzyskane dwie nagrody zespołowe Ministra Zdrowia (2001 rok i 2008 rok), a także liczne nagrody Rektora Akademii Medycznej/Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Z załączonej dokumentacji wynika, że dr Arkadiusz Surażynski jest doświadczonym nauczycielem akademickim. W 2006 roku ukończył organizowany przez AMB kurs pedagogiki i dydaktyki I i II stopnia. Prowadzi ćwiczenia laboratoryjne i wykłady z przedmiotu: Chemia leków dla studentów III roku kierunku farmacja oraz ćwiczenia z przedmiotu: Bioanaliza leków dla studentów V roku. Prowadzi również zajęcia dla studentów studiów doktoranckich Wydziału Farmaceutycznego z przedmiotu: Nowoczesne metody badań w naukach biomedycznych. Prowadzi zajęcia fakultatywne dla studentów kierunków Farmacja i Kosmetologia. Był opiekunem 14 prac magisterskich. Jest współautorem skryptu *Ćwiczenia laboratoryjne z chemicznej analizy leków*.

Od roku 2012 jest członkiem Wydziałowego Zespołu Zapewnienia i Doskonalenia Jakości Kształcenia.

Habilitant od roku 2009 sprawuje opiekę naukową nad doktorantami (4 osoby) w charakterze opiekuna naukowego.

Jest koordynatorem procesu redakcyjnego czasopisma: *Advances in Medical Sciences* Medical University of Białystok.

Dr Surażynski w latach 2009-2012 był recenzentem 10 publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych m.in. *BBA - Molecular Cell Research*, *Mutation Research* czy *Pharmacological Reports*.

Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego od 1998 roku (od 2007 członkiem Zarządu Oddziału), Polskiego Towarzystwa Biochemicznego od roku 1999 i Polskiego Towarzystwa Nauk o Żywieniu od 2008 roku.

Podsumowanie i wniosek

Podsumowując stwierdzam, że oceniane osiągnięcie naukowe w postaci monotematycznego cyklu 7 prac: *Identyfikacja zależnych od prolidazy wewnątrzkomórkowych szlaków metabolicznych stanowiących molekularne cele eksperymentalnej farmakoterapii zapalenia i procesu nowotworowego* oraz cały dorobek Kandydata odznaczają się aspektami poznawczym i aplikacyjnym, posiadają elementy nowości i mogą stanowić podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego.

Wysoko oceniając przedstawiony monotematyczny cykl prac oraz cały dorobek naukowy Kandydata i stwierdzając, że w pełni odpowiada wymogom ustawy o stopniach naukowych przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o nadanie dr n. farmaceutycznych Arkadiuszowi Surażyńskiemu, stopnia doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych.

Kierownik
Katedry i Zakładu Chemii Klinicznej
i Diagnostyki Molekularnej
Maria Rybczyńska
Prof. dr hab. Maria Rybczyńska