



Białystok, 7.11.2016

OCENA
osiągnięcia naukowego
oraz dorobku naukowego i działalności dydaktyczno-organizacyjnej
doktora nauk medycznych Małgorzaty Borzym-Kluczyk

1. Dane biograficzne

Dr n. med. Małgorzata Borzym-Kluczyk jest absolwentką Akademii Medycznej w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny, kierunek Analityka medyczna. Bezpośrednio po zakończeniu studiów rozpoczęła pracę na stanowisku asystenta w Zakładzie Biochemii Farmaceutycznej Akademii Medycznej w Białymstoku. Pracę doktorską pt. "Aktywność egzoglikozydaz nerki i surowicy krwi chorych z rakiem nerkowokomórkowym" przygotowała pod opieką prof. dr hab. Krzysztofa Zwierza i obroniła w 2005 roku na Wydziale Farmaceutycznym AM w Białymstoku. Od roku 2008 pracuje na stanowisku adiunkta w Zakładzie Biochemii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

2. Ocena osiągnięcia naukowego

Na osiągnięcie naukowe przedstawione przez Habilitantki, a opatrzone tytułem „Znaczenie metaboliczne oraz diagnostyczne glikokoniugatów w wybranych nowotworach”, składa się 7 prac [IF=12.639 i 176 punktów MNiSW] w których dr M. Borzym-Kluczyk jest pierwszym autorem. Dominującą rolę Habilitantki jako pomysłodawcy i twórcy tych prac potwierdzają również oświadczenia współautorów.

Habilitantka założyła, że zmiany w glikozylacji białek towarzyszące transformacji nowotworowej wpływając na cross-talk pomiędzy komórkami a środowiskiem zewnętrznym stanowią bardzo ważny aspekt w kontekście przerzutowania nowotworowego. Ponieważ modyfikacje glikozylacji białek mogą być związane z mutacjami DNA wpływającymi na ekspresję i aktywność enzymów odpowiedzialnych za tworzenie łańcuchów oligosacharydowych glikoprotein dr M. Borzym-Kluczyk postanowiła dokonać korelacji aktywności izoform N-acetylo- β -heksozoaminidazy ze

stopniem glikozylacji glikoprotein o masach cząsteczkowych powyżej 30kDa. Habilitantka wykazała nieprawidłową glikozylację łańcuchów oligosacharydowych izoenzymów tego enzymu z nasileniem liczby rozgałęzień w łańcuchach oligosacharydowych wynikającym z większej ilości kwasu sjałowego i fukozy. Obserwacje dotyczyły tkanki gruczolaka wielopostaciowego ślinianki oraz raka jasnokomórkowego nerki, skutkowało zmianą aktywności izoenzymów. Badania aktywności enzymatycznej N-acetylo- β -heksozoaminidazy wykazały, iż dokonanie prawidłowej oceny aktywności każdego z izoenzymów wymaga zastosowania zróżnicowanych metodologii, które Habilitantka ustaliła i opublikowała. Natomiast badania dotyczące struktury glikoprotein w różnych obszarach guza nerki pozwoliły na skorelowanie określonych struktur oligosacharydowych od miejsca lokalizacji w guzie. Dr M. Borzym-Kluczyk stwierdziła, że wzrost masy glikoprotein w tkance nowotworowej jest głównie wynikiem wzrostu liczby rozgałęzień łańcuchów oligosacharydowych dołączonych do struktury rdzeniowej N-glikanu oraz zmianami w zawartości i rodzaju specyficznych wiązań cukrowych glikoprotein. Ponieważ modyfikacja struktury oligosacharydowej glikoprotein na powierzchni komórek może być przyczyną gromadzenia się specyficznych antygenów na ich powierzchni Habilitantka oceniła antygeny i wykazała, że w nowotworach ślinianki i nerki dochodzi do nasilenia ekspresji antygeny Tn oraz zwiększonej ilości disacharydowej struktury antygeny T oraz stwierdziła zwiększoną ekspresję antygenów cukrowych typu sjało-Lewis^{*} i sjało-Lewis^a. Ponieważ w związku z modyfikacją struktury glikoprotein w procesie nowotworzenia zmianie mogą ulegać również oddziaływania międzykomórkowe, w których uczestniczą m.in. mucyny MUC1 oraz białka adhezyjne habilitantka oceniła ich poziom i wykazała wzrost dotyczący MUC1 i kwasu sjałowego oraz zmniejszoną ekspresję E-kadheryny na powierzchni raka jasnokomórkowego nerki, co może sprzyjać migracji komórek nowotworowych i nasileniu przerzutowania.

Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki badań Habilitantka sugeruje ich możliwość wykorzystania przeciwciał lub lektyn skoniugowanych z lekami przeciwnowotworowymi skierowanych przeciwko określonym strukturom oligosacharydowym. Takie podejście mogłoby zwiększyć skuteczność farmakoterapii nowotworów, a sugestia Habilitantki wskazuje na innowacyjne podejście Habilitantki do wyników własnych badań i może skutkować kolejnym przełomem w farmakoterapii nowotworów.

Podsumowując znaczeni osiągnięcia naukowego dr M. Borzym-Kluczyk można jednoznacznie stwierdzić indywidualny, nowatorski wkład Habilitantki w rozwój biochemii nowotworów i być może ich farmakoterapii. Prace składające się na osiągnięcie naukowe powstawały głównie we współpracy z zespołami innych jednostek UMB, co dodatkowo wskazuje na umiejętności prowadzenia kooperacji naukowej przez Habilitantkę.

3. Ocena dorobku naukowego niewchodzącego w zakres osiągnięcia naukowego

Dorobek naukowy dr Małgorzaty Borzym-Kluczyk obejmuje 64 prace pełnotekstowe [IF=45.529; punkty MNiSW=829,5], z czego 6 prac powstało przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora, a 58 o współczynniku oddziaływania IF równym 44.96 po uzyskaniu stopnia naukowego doktora. Z tej ostatniej grupy należy wyłączyć 7 prac stanowiących osiągnięcie naukowe [IF=12.639 i 176 punktów MNiSW]. Powyższe dane wskazują na znaczący rozwój naukowy Habilitantki po uzyskaniu stopnia doktora. Jest Ona pierwszym lub drugim autorem w 25 pracach opublikowanych po uzyskaniu stopnia naukowego doktora. Zatem istotny udział Habilitantki w znaczącej części Jej dorobku naukowego nie budzi wątpliwości. Liczba cytowani prac dr M. Borzym-Kluczyk wynosi 120, a indeks Hirscha 7, co wskazuje, iż tematyka badawcza Habilitantki znajduje się w szerokim kręgu zainteresowania społeczności naukowej.

Tematyka badawcza dr M. Borzym-Kluczyk w ciągu ostatnich 20 lat oscylowała wokół zagadnień biochemii klinicznej oraz eksperymentalnej wraz z próbami farmakologii wypracowanymi w ramach współprac, w tym kooperacji międzynarodowych. Podstawowa tematyka badawcza z początkowych lat pracy naukowej była związana z oceną metabolizmu glikokoniugatów w narządach i płynach ustrojowych i dotyczyła zarówno patologicznych stanów w organizmie człowieka jak i wywoływanych eksperymentalnie u zwierząt. W badaniach na zwierzętach zespół, w którym pracowała Habilitantka stwierdził, że rozwojowi NASH, zwłóknieniu wątroby oraz stresowi audiowizualnemu towarzyszy wzrost aktywności egzoglikozydaz lizosomalnych i nasilenie katabolizmu glikokoniugatów. Próby terapii NASH wykazały efektywność działania kwasu ursodeoksycholowego podawanego z solą sodową cysteiny, a w przypadku zwłóknienia wątroby korzystne działanie wykazywały statyny. Podobny kierunek zmian obserwowano w tkance perlaka u ludzi oraz we krwi chorych z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby oraz pierwotną marskością wątroby. Natomiast w łożysku pacjentek z EPH gestozą wykazano zmiany w ekspresji egzoglikozydaz, a w mleku w aktywności tych enzymów. Cykl prac poświęconych powyższemu zagadnieniu obejmuje również kilka prac przeglądowych oraz rozdział w kompendium poświęconym hepatologii.

Niezależna grupa publikacji dotyczy zmian w aktywności egzoglikozydaz we krwi pacjentów z chorobą nowotworową oraz korzystny wpływ na te zmiany O-glikozydów tokoferolu. Oceniono również diagnostyczną przydatność osoczowej aktywności prokoagulanty nowotworowej oraz stężenia hormonu tyreotropowego w różnicowaniu zmian guzowatych gruczołu tarczycy i kwasu sjałowego oraz antygenu T jako markerów procesu nowotworzenia.

Rozwijając tematykę związaną w problematyką nowotworową Habilitantka poszukiwała czynników wpływających na aktywację procesów wpływających na rozwój nowotworów. Wykazała, że obniżenie poziomu glukozy nasila proces autofagii poprzez indukcję białka ORP150 i czynnika NFκB w komórkach nowotworowych, natomiast bortezomid - inhibitor proteasomu 26S, w warunkach normoksji i hipoksji nasila śmierć komórek nowotworowych nie wpływając w tym zakresie na fibroblasty.

Badania Habilitantki dotyczyły również poszukiwania preparatów protekcyjnych w chorobie alkoholowej, wrzodowej, cukrzycy, przy czym główny punkt zainteresowań dotyczył metabolizmu węglowodanów, glikoprotein oraz glikokoniugatów uczestniczących w rozwoju w/w schorzeń.

Dowodem na przemyślany, nowoczesny rozwój warsztatu naukowego są szkolenia metodyczne, jakie dr M. Borzym-Kluczyk odbyła w instytucjach naukowych w Polsce oraz zagranicą. Odbyła szereg szkoleń metodycznych związanych ściśle z prowadzoną działalnością naukowo-badawczą jak również ukierunkowanych na komercjalizację badań naukowych

Wyrazem uznania dla osiągnięć zespołu naukowego w skład którego wchodzi Habilitantka jest fakt wielokrotnego otrzymania nagród naukowych przyznawanych przez Rektora UMB.

4. Ocena dorobku dydaktyczno-organizacyjnego

Niezależnie od osiągnięć naukowych dr M. Borzym-Kluczyk jako pracownik naukowo-dydaktyczny od początku pracy zawodowej wykazuje dużą aktywność w działalności dydaktycznej prowadząc zajęcia z Biochemii na trzech kierunkach Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej oraz na Wydziale Nauk o Zdrowiu. Habilitantka legitymuje się również wieloletnim doświadczeniem w prowadzeniu studentów wykonujących prace magisterskie oraz studentów koła naukowego przy Zakładzie Biochemii Farmaceutycznej. Wskazuje to na duże doświadczenie dydaktyczne dr M. Borzym-Kluczyk. Dwoje doświadczenie naukowo-dydaktyczne Habilitantka wykorzystuje również w pracy na rzecz rozwoju młodej społeczności miasta Białegostoku uczestnicząc aktywnie w organizację warsztatów praktycznych rozwijających umiejętności i motywację do dalszej pracy u młodzieży gimnazjalnej i licealnej. W związku z powyższym można stwierdzić, że dr Małgorzata Borzym-Kluczyk jest zaangażowanym dydaktykiem, który dba o rozwój intelektualny młodego pokolenia Białostoczan.

5. Wniosek końcowy

W podsumowaniu mogę jednoznacznie stwierdzić, iż dr M. Borzym-Kluczyk posiada znaczący dorobek naukowy dotyczący metabolizmu glikoprotein w różnych stanach patologicznych, posiada osiągnięcia w zakresie dydaktyki i popularyzacji nauki oraz posiada umiejętności współpracy naukowej. Jej osiągnięcia naukowe stanowi istotny wkład w rozwój wiedzy o patomechanizmach procesu nowotworowego oraz jej aplikacji w możliwości nowoczesnej farmakoterapii. Ponadto Habilitantka legitymuje się znaczącymi osiągnięciami w zakresie dydaktyki i działalności organizacyjnej.

W związku z powyższym uważam, że dr nauk medycznych Małgorzata Borzym-Kluczyk spełnia wszystkie wymogi stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego, określone w art. 16 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595 ze zm. Dz.U. 2014 poz. 1852) i wnoszę o dopuszczenie doktora nauk medycznych Małgorzaty Borzym-Kluczyk do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.



Prof. dr hab. Elżbieta Skrzydlewska