Zakład Medycyny Populacyjnej i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Waszyngtona 13a, 15-269 Białystok
Tel./fax 85 68 65 371

Białystok 19.08.2019

Ocena

dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego oraz osiągnięcia naukowego,

pt. „Znaczenie diagnostyczne izoform transferyny i kwasu sjalowego"

w postępowaniu habilitacyjnym dr n. med. Ewy Gruszewskiej,

adiunkta w Zakładzie Diagnostyki Biochemicznej

Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

1. Charakterystyka kandydata i przebieg pracy zawodowej

Dr n med. Ewa Gruszewska jest absolwentką Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, kierunek Analityka medyczna. W 2009 roku uzyskała tytuł zawodowy magistra analityki medycznej. W 2010 roku ukończyła również studia na kierunku Fizjoterapii na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

W 2013 roku ukończyła studia doktoranckie na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku oraz obroniła pracę doktorską, pt.: „Kwas sjalowy w chorobach trzustki". W 2016 roku uzyskała dyplom specjalisty w dziedzinie laboratoryjnej diagnostyki medycznej.

Od 2013 roku jest zatrudniona w Zakładzie Diagnostyki Biochemicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku, najpierw jako młodszy asystent, a od 2016 roku – starszy asystent. Od roku 2016 jest zatrudniona na stanowisku adiunkta w Zakładzie Diagnostyki Biochemicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

2. Ocena przedstawionego osiągnięcia naukowego, pt.: „Znaczenie diagnostyczne izoform transferyny i kwasu sjalowego".

Przedstawione do oceny główne osiągnięcie naukowe habilitanta tworzy cykl 10 publikacji o współczynniku oddziaływania (IF ISI) = 15,934 i punktacji MNiSW = 220. Należy zauważyć, iż wszystkie prace, tworzące główne osiągnięcie naukowe, są pełnotekstowymi pracami oryginalnymi. W siedmiu pracach oryginalnych dr n. med. Ewa Gruszewska jest pierwszym autorem, a w kolejnych trzech - drugim autorem.

Cykl publikacji można podzielić na dwie części, w których habilitantka osobno przedstawia znaczenie diagnostyczne izoform transferyny lub kwasu sjalowego w różnych stanach chorobowych, aczkolwiek nie w tych samych.

Ocenę znaczenia diagnostycznego izoform transferyny otwiera praca (Gruszewska E., et al. Clin Biochem 2017; 50 (18): 1131-1135), której celem było określenie wpływu przewlekłych zapaleń wątroby na profil izoform transferyny. Wykazano, że u pacjentów z przewlekłymi zapaleniami wątroby stężenie tetrasjalotransferyny w surowicy było istotnie wyższe, a pentasjalotransferyny istotnie niższe. Spośród izoform transferyny jedynie trisjalotransferyna wykazywała różnice stężenia w zależności od zaawansowania ocenianego według klasyfikacji Scheuera. Według mojej oceny jest to bardzo ważne, gdyż wskazuje to na użyteczność diagnostyczną izoform transferyny w wirusowych zapaleniach wątroby, a trisjalotransferyna może być pomocna w diagnostyce zaawansowania choroby. W kolejnej pracy (Gudowska M., et al. Clin Lab 2017; 63 (2): 349-354) określono wpływ innych chorób wątroby na profil izoform transferyny. Stwierdzono, iż stężenie disjalotransferyny było istotnie wyższe w toksycznym zapaleniu, a trisjalotransferyny w marskości alkoholowej i niealkoholowej w porównaniu do osób zdrowych. Pacjenci z toksycznym zapaleniem wątroby mieli istotnie wyższe stężenie disjalotransferyny w stosunku do tych z marskością niealkoholową, podczas gdy stężenie trisjalotransferyny było istotnie niższe u pacjentów z

toksycznym zapaleniem niż z marskością alkoholową i niealkoholową. Natomiast stężenie tetrasjalotransferyny u pacjentów z marskością alkoholową było istotnie niższe niż u tych z marskością niealkoholową i toksycznym zapaleniem. Uzyskane wyniki są według mojej oceny przydatne diagnostycznie, a oznaczanie profilu izoform transferyny może mieć znaczenie w diagnostyce chorób wątroby i w określaniu zaawansowania marskości wątroby. W kolejnej pracy (Cylwik B., et al. Clin Lab 2016; 62 (9): 1787-1793) określono znaczenie diagnostyczne izoform ubogowęglowodanowych transferyny (CDT): asjalo-Tf, monosjalo-Tf i disjalo-Tf. Stężenie CDT było znamiennie wyższe zarówno w ostrych, jak i w przewlekłych zapaleniach trzustki, podczas gdy całkowite stężenie transferyny było znamiennie niższe. Biorąc pod uwagę etiologię zapalenia trzustki stwierdzono, iż zapalenia indukowane alkoholem wykazywały istotnie wyższe stężenia CDT w stosunku do tych o etiologii żółciowej. Uważam, iż uzyskane wyniki są bardzo ważne, gdyż wskazują na możliwość wykorzystania oznaczeń CDT do różnicowania zapaleń trzustki o podłożu alkoholowym od tych o podłożu niealkoholowym, co może być istotne do obrania właściwej metody leczenia. W kolejnej pracy (Gruszewska E., et al. Ann Clin Lab Sci 2016; 46 (3): 286-290) określono profil izoform transferyny w nowotworach trzustki. Wykazano, iż u pacjentów z nowotworami trzustki stężenie tetrasjalotransferyny było istotnie wyższe, a pentasjalotransferyny istotnie niższe niż u osób zdrowych, podczas gdy stężenia disjalotransferyny i trisjalotransferyny nie różniły się istotnie. Stężenie trisjalotransferyny było znamiennie wyższe u pacjentów z przerzutami odległymi (M1) niż u pacjentów bez przerzutów w innych narządach (M0). Uważam że, przedstawione rezultaty badań mogą wskazywać na użyteczność oznaczania izoform transferyny w diagnostyce nowotworów trzustki, co może poprawić kliniczne rokowanie raka trzustki. Kolejną grupą chorób, w których określono stężenia izoform ubogowęglowodanowych transferyny (CDT) były choroby autoimmunologiczne, w tym choroba reumatyczna, co przedstawiono w pracy Gruszewskiej E., et al. Scand J Rheumatol 2013; 42 (3): 203-206.

Stwierdzono istotnie wyższe wartości %CDT (CDT wyrażone jako % Tf) we wszystkich chorobach reumatycznych w stosunku do grupy kontrolnej, podczas gdy stężenie całkowite transferyny było istotnie niższe. Wykazano pozytywną korelację wartości %CDT z CRP u pacjentów z RZS oraz SSc. Ponadto, %CDT korelował dodatnio z aktywnością choroby określoną za pomocą wskaźnika DAS 28 (*Disease Activity Score*) u pacjentów z RZS. Uzyskane wyniki są według mojej oceny przydatne diagnostycznie i wskazują na możliwość oznaczania ubogowęglowodanowych izoform transferyny jako wskaźnika aktywności choroby w RZS oraz SSc, co może być przydatne klinicznie. W kolejnej pracy (Gudowska M., et al. J Clin Rheumatol 2018; DOI:10.1097/RHU.0000000000000808) określono profil izoform transferyny u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Wykazano istotnie niższe stężenia trisjalotransferyny i pentasjalotransferyny oraz istotnie wyższe stężenie tetrasjalotransferny u pacjentów z RZS w stosunku do grupy kontrolnej. Ponadto stężenie trisjalotransferyny korelowało z aktywnością choroby (DAS 28). Powyższe badania według mojej oceny są bardzo użyteczne i wskazują, iż stężenie trisjalotransferyny może być użytecznym markerem aktywności procesu chorobowego u tych pacjentów, ale może również odzwierciedlać progresję tej choroby. W kolejnej pracy (Gruszewska E., et al. Rheumatol Int 2018; 38 (7): 1235-1240) oceniono profil izoform transferyny w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów (MIZS). Należy zauważyć, iż habilitantka słusznie podjęła się badania tej choroby, gdyż dzieci są szczególną grupą pacjentów, zdecydowanie najsłabiej poznaną. Stwierdzono, że stężenie tetrasjalotransferyny było istotnie niższe, natomiast pentasjalotransferyny istotnie wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej. Określono również zależność izoform transferyny od aktywności choroby i stopnia niepełnosprawności. Wykazano dodatnią korelację OB i CRP z disjalotransferyną i pentasjalotransferyną oraz ujemną korelację tych parametrów z trisjalotransferyną i tetrasjalotransferyną. Według mojej oceny, uzyskane

wyniki badań wskazują, że oznaczanie profilu izoform transferyny może stanowić cenne uzupełnienie diagnostyki młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

Celem kolejnych prac, wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, było określenie stężenia kwasu sjalowego w surowicy krwi pacjentów z chorobami wątroby (Gruszewska E., et al. BioMed Res Int 2014; Article ID 876096: 5 pp.). Wykazano, iż stężenie wolnego kwasu sjalowego (FSA) było znamiennie wyższe w alkoholowej marskości i toksycznym zapaleniu niż u osób zdrowych. Ponadto, stężenie FSA we krwi różniło się pomiędzy chorobami wątroby, tj. było ono istotnie wyższe u pacjentów z toksycznym zapaleniem w porównaniu do chorych z marskością niealkoholową. Zmiany stężenia kwasu sjalowego we krwi sugerują znaczącą rolę zaburzeń sjalilacji glikoprotein w chorobach wątroby. W kolejnej pracy (Gruszewska E., et al. Ann Clin Biochem 2019; 56 (1): 118-122) poszerzono badania określając stężenie całkowite kwasu sjalowego (TSA) w wirusowych zapaleniach wątroby. Wykazano, iż stężenie TSA było istotnie wyższe u pacjentów z wirusowym zapaleniem typu C, natomiast u pacjentów z wirusowym zapaleniem typu B było istotnie niższe niż u osób zdrowych. Ponadto, stężenie TSA istotnie różniło się pomiędzy wirusowymi zapaleniami wątroby i było wyższe u pacjentów z typem C niż u tych z typem B. Według mojej oceny powyższe wyniki mogą okazać się bardzo przydatne diagnostycznie i wskazują na możliwość wykorzystania oznaczeń TSA w różnicowaniu przewlekłych zapaleń wątroby. W kolejnej pracy (Gudowska M., et al. Clin Lab 2016; 62 (6): 1069-1074) określono stężenia i zawartości kwasu sjalowego w lipoproteinach zawierających apolipoproteinę B w schorzeniach wątroby. Wykazano znamienny wzrost stężenia kwasu sjalowego w lipoproteinach zawierających apolipoproteinę B u pacjentów z wirusowymi zapaleniami wątroby. Ponadto wykazano, że pomimo braku różnic w stężeniach apolipoproteiny B pomiędzy chorobami wątroby, stężenie kwasu sjalowego w lipoproteinach zawierających apolipoproteinę B różniło się pomiędzy chorobami. Wskazano na zależność stężenia kwasu sjalowego ze stężeniem triglicerydów u pacjentów z marskością alkoholową i

wirusowymi zapaleniami wątroby. Ponadto, u pacjentów z wirusowymi zapaleniami wątroby wykazano ujemną korelację stężenia kwasu sjalowego ze stężeniem cholesterolu HDL. Z badań tych wynika, że zwiększenie stężenia i zawartości kwasu sjalowego w lipoproteinach zawierających apolipoproteinę B wyprzedza rozwój hiperlipoproteinemii w chorobach wątroby, co według mnie może być istotne w patogenezie miażdżycy.

Należy zauważyć, iż przedstawione osiągnięcie naukowe stanowi zbieżny tematycznie i logicznie dobrany temat badawczy, obejmujący choroby wątroby, trzustki i choroby reumatologiczne, co w pełni przebadano odnośnie transferryny. W przypadku badań kwasu sjalowego, został on przebadany w aspekcie chorób wątroby, natomiast w przypadku chorób trzustki – był on uprzednio obiektem badań pracy doktorskiej habilitanki. Brakuje jednak badań kwasu sjalowego odnośnie chorób reumatycznych (gdzie badano transferynę), co stanowiłoby według mojej oceny - pełną całość badawczą.

Przedstawione osiągnięcie naukowe, pt.: „Znaczenie diagnostyczne izoform transferyny i kwasu sjalowego" kończy pięć, trafnie według mnie sformułowanych wniosków, co podsumowuje przedstawiony cykl prac.

W mojej ocenie udział autora w pracach przedstawionych jako osiągnięcie naukowe spełnia kryteria opisane w § 4 i 5 Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011 roku w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego (Dz. U., 2011, Nr 196, poz. 1165).

3. Ocena dorobku naukowego

Na dorobek naukowy dr n. med. Ewy Gruszewskiej (zgodnie z informacjami pochodzącymi z analizy bibliometrycznej publikacji/współautorstwa habilitantki przedstawionymi przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku) składa się 35 prac naukowych. Zdecydowaną większość z nich stanowią (31 co stanowi 88%) stanowią prace oryginalne, z czego 27 zostało opublikowanych w czasopismach w IF.

Dr n. med. Ewa Gruszewska przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych opublikowała (jako współautor) - 8 oryginalnych prac pełnotekstowych o łącznym IF=11,023 i punktacji MNiSW =159 oraz 4 prace poglądowe (IF=2,778, MNiSW=44).

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych w 2013 roku jej dorobek znacząco się wzbogacił, a łączny IF wzrósł z 11,023 do 45,189; zaś punktacja MNiSW ze 159 do 639 punktów i obejmuje dodatkowo jeden rozdział w monografii międzynarodowej oraz 2 rozdziały w monografiach krajowych. Habilitantka jest ponadto współautorem 18. streszczeń ze zjazdów międzynarodowych oraz 22. – ze zjazdów krajowych.

Habilitantka uczestniczyła w ponad kilkudziesięciu zjazdach i konferencjach krajowych oraz międzynarodowych, w tym m.in.: 20th Europejskim Kongresie Chemii Klinicznej i Medycyny Laboratoryjnej EuroMedLab, Mediolan 2013; 22nd Międzynarodowym Kongresie Chemii Klinicznej i Medycyny Laboratoryjnej WorldLab 2014, Istambuł 2014; 22nd Europejskim Kongresie Chemii Klinicznej i Medycyny Laboratoryjnej EuroMedLab, Ateny 2017. Należy podkreślić, iż udział w tych trzech międzynarodowych zjazdach były rezultatem postępowania konkursowego, w ramach którego zespół ekspertów krajowych wybierał najlepsze nadesłane komunikaty, a nagrodą w konkursie było sfinansowanie stypendium na udział w zjeździe.

Na dzień 18.03.2019 liczba cytowań prac dr Ewy Gruszewskiej wg Web of Science Core Collection wynosiła 132, All Databases =144, a indeks Hirscha wynosi 7. Dorobek mierzony wartościami bibliometrycznymi jest znaczący, zwłaszcza iż nastąpił głównie po uzyskaniu tytułu doktora nauk medycznych.

Dorobek naukowy dr Ewy Gruszewskiej jest spójny tematycznie i można wyróżnić w nim trzy główne kierunki badawcze:

1. Badania markerów nadużywania alkoholu i chorób wątroby.
2. Badania nieinwazyjnych markerów włóknienia wątroby.

4. Ocena osiągnięć dydaktycznych i organizacyjnych

Dr Ewa Gruszewska prowadzi liczne wykłady, ćwiczenia i seminaria dla studentów wszystkich trzech wydziałów Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, co według mnie zasługuje na uwagę i świadczy o dobrym przygotowaniu merytorycznym habilitantki, w tym na:

- Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej na kierunku Analityka Medyczna z przedmiotów „Biochemia i Chemia Kliniczna" oraz „Praktyczna Nauka Zawodu" z zakresu kontroli jakości badań laboratoryjnych oraz gospodarki węglowodanowej i azotowej,
- Wydziale Nauk o Zdrowiu na kierunku Dietetyka, Zdrowie Publiczne, Pielęgniarstwo, Położnictwo oraz Logopedia z Fonoaudiologią z przedmiotów „Diagnostyka Laboratoryjna", „Nowoczesne Techniki Diagnostyczne,
- Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim na kierunku Lekarskim z przedmiotu „Diagnostyka Laboratoryjna", a także dla studentów anglojęzycznych z przedmiotu „Laboratory Medicine", co świadczy o dobrej znajomości języka angielskiego.

Dr Ewa Gruszewska sprawuje również opiekę nad studentami, realizującymi prace magisterskie w Zakładzie Diagnostyki Biochemicznej UMB i jest promotorem w trakcie realizacji prac magisterskich na kierunku Analityka Medyczna Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej UMB.

Za swoją działalność dydaktyczną w 2017 roku otrzymała „Nagrodę dydaktyczną III stopnia" JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Habilitantka ponadto prowadzi działania popularyzujące naukę, tj. w 2017 roku uczestniczyła w organizacji III Ogólnopolskich Symulacji Diagnostycznych, natomiast w 2018 roku prowadziła zajęcia dydaktyczne o charakterze eksperymentalno-doświadczalnym dla uczniów liceów ogólnokształcących miasta Białegostoku w ramach projektu „Białostockie

Talenty XXI wieku". Jest ponadto kierownikiem trzech specjalizacji z zakresu laboratoryjnej diagnostyki medycznej, a także od 2013 roku koordynuje przebieg staży kierunkowych w ramach specjalizacji lekarzy i diagnostów laboratoryjnych w Zakładzie Diagnostyki Biochemicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku.

Na uwagę zasługuje fakt, iż dr Ewa Gruszewska została zaproszona przez naukowców z Kings College London, jako ekspert do napisania rozdziału do podręcznika o zasięgu międzynarodowym, dotyczącego kwasu sjalowego jako biomarkera w chorobach wątroby. Podręcznik „Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and Applications. Biomarkers in Liver Diseases" został wydany w 2017 roku przez wydawnictwo Springer.

Habilitantka prowadziła również wykłady na konferencjach oraz zjazdach naukowo-szkoleniowych o tematyce związanej z medycyną laboratoryjną. Była również recenzentem publikacji naukowych w renomowanych czasopismach zagranicznych o zasięgu międzynarodowym, m.in. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, czy *Journal of Arthritis and Rheumatology Research*, co świadczy w mojej ocenie o docenieniu fachowości dr Ewy Gruszewskiej przez zagranicznych Redaktorów.

Habilitantka jest cenionym specjalistą w dziedzinie laboratoryjnej diagnostyki medycznej. Jest kierownikiem największej i dyżurowej Pracowni Diagnostycznej Zakładu Diagnostyki Biochemicznej USK. Ponadto, co zasługuje na uwagę, jest odpowiedzialna za zewnątrzlaboratoryjną kontrolę jakości badań laboratoryjnych w Zakładzie Diagnostyki Biochemicznej USK. Uczestniczy ponadto w nadzorowaniu i usprawnianiu funkcjonowania Systemu Zarządzania Jakością (SZJ) Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku, będąc koordynatorem SZJ w Zakładzie Diagnostyki Biochemicznej USK, pełniąc jednocześnie funkcję audytora wewnętrznego. Potwierdza to w moim uznaniu wysokie kwalifikacje zawodowe dr Ewy Gruszewskiej jako specjalisty w dziedzinie diagnostyki laboratoryjnej.

Jest ponadto członkiem Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej.

5. Nagrody i wyróżnienia

Dr n. med Ewa Gruszewska w autoreferacie deklaruje liczne nagrody i wyróżnienia, miedzy innymi: „Nagroda dla Młodego Pracownika Diagnostyki Laboratoryjnej przyznawana przez Fundację Rozwoju Diagnostyki Laboratoryjnej za osiągnięcia naukowe, dydaktyczne i organizacyjne (2016), „Nagroda za najlepszą pracę doktorską", Certyfikat Polskiej Akademii Nauk oddział w Lublinie za wygłoszenie wykładu „Laboratorium w centrum zmian - nowe wyzwania i możliwości" na konferencji „Diagnostyczny Maj 2017".

Ponadto, habilitantka uzyskała stypendia naukowe, tj. „Stypendium naukowe" Naukowej Fundacji Polpharmy - laureatka IV edycji konkursu o stypendium za wybitne osiągnięcia doktorantów (2013), a także stypendia zagraniczne wyjazdowe do Barcelony, Aten, Istambułu, oraz Mediolanu. Świadczy to o wysokiej jakości pracy naukowej habilitantki, aczkolwiek w mojej ocenie brakuje stażu zagranicznego, w którym dr n. med. Ewa Gruszewska poznałaby nowe metody badań oraz nawiązała kontakty naukowe z innymi ośrodkami zagranicznymi, co z pewnością byłoby owocne w dalszej karierze zawodowej.

Warto zaznaczyć, że za działalność naukową dr Ewa Gruszewska była czterokrotnie wyróżniana Nagrodami Naukowymi Jego Magnificencji Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

6. Wniosek końcowy

Dokumentacja przygotowana przez dr n. Ewę Gruszewską jest dokładna i zawiera wszystkie niezbędne informacje do oceny jej dotychczasowej pracy naukowej. Oceniając całokształt dorobku naukowego habilitantki, a także oryginalne i wartościowe osiągnięcie naukowe oraz dorobek dydaktyczny i organizacyjny, stwierdzam, że jest ona dojrzałym i twórczym pracownikiem polskiej nauki. Według mnie jest ona przygotowana do prowadzenia

samodzielnej działalności naukowej i spełnia kryteria stawiane kandydatom na stopień doktora habilitowanego nauk medycznych.

Osiągniecie naukowe, pt. „Znaczenie diagnostyczne izoform transferyny i kwasu sjalowego" wnosi istotny wkład w rozwój nauki, zarówno w zakresie podstawowym jak i stosowanym. Stopień nowatorstwa jest wysoki, a przydatność otrzymanych wyników jest niezaprzeczalna.

Biorąc pod uwagę dorobek naukowy Habilitantki, istotną działalność naukową oraz prace stanowiące osiągnięcie naukowe, stwierdzam, że stanowią one istotny wkład autora w rozwój nauk medycznych, spełniając kryteria określone w art. 16 ust. 4 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.), a także w § 4 i 5 Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011 roku w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego (Dz. U., 2011, Nr 196, poz. 1165).

Dlatego też pozytywnie rekomenduję Komisji Habilitacyjnej wniosek dr n. med. Ewy Gruszewskiej o nadanie jej stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Dr hab. n med. Sławomir Ławicki

Ławicki Sławomir