

Prof dr hab. med. Dariusz Adamek  
Katedra Patomorfologii  
Uniwersytetu Jagiellońskiego-Collegium Medicum

Kraków 01.10.2020

## **OCENA DOROBKU NAUKOWEGO**

**dr n. med. Izabeli Bialuk**

dla potrzeb postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego

### Dane ogólne:

Dr n. med. Izabela Bialuk drogę naukową rozpoczęła studiami biologicznymi na Wydziale Biologiczno-Chemicznym Uniwersytetu w Białymstoku, które ukończyła pisząc pracę magisterską pt. „Wpływ deficytu fosforu na wzrost i fotosyntetyczny metabolizm węgla *Chlorella vulgaris* Beijer w kulturach stacjonarnych”. Po studiach od roku 1999 jako biolog zawodowo związała się z Zakładem Patologii Ogólnej i Doświadczalnej Akademii Medycznej (później Uniwersytetu Medycznego) w Białymstoku w którym pracuje także obecnie jako adiunkt. Pracę doktorską obroniła w roku 2008 na Wydziale Lekarskim UM w Białymstoku na podstawie rozprawy doktorskiej p.t. „Wpływ diarylopirazoli AM251 i AM281 na wybrane funkcje ośrodkowego układu nerwowego” (promotor: dr hab. n. med. Maria Małgorzata Winnicka). Dr I. Bialuk pracowała też jako asystent w Wyższej Szkole Kosmetologii i Ochrony Zdrowia w Białymstoku. Odbyła również staż naukowy w National Institute of Health – National Cancer Institute w Bethesda (USA), gdzie zajmowała się badaniem szczepionek retrowirusowych na modelach zwierzęcych.

### **Ocena osiągnięć naukowych habilitantki.**

#### **Pkt.1**

#### **Szczegółowa ocena osiągnięcia naukowego zatytułowanego:**

**„Znaczenie interleukiny 6 w związanych z procesem starzenia zaburzeniach funkcji poznawczych”.**

Jest to osiągnięcie o charakterze jednotematycznego cyklu publikacji (art. 219 ust. 1 pkt. 2b - Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce) stanowiące cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych po uzyskaniu stopnia naukowego doktora.

Cykl obejmuje 4 publikacje – wszystkie z dziedziny określanej jako „nauki medyczne i nauki o zdrowiu” i należące do dyscypliny „nauk medycznych” - opublikowane w czasopiśmie z „listy filadelfijskiej” (posiadających impact factor) w latach 2018 - 2019. Całościowy współczynnik IF tego cyklu publikacji wynosi 11,441 pkt (340 punktów wg indeksu MNiSW). Dwie z 4 publikacji tego cyklu dotyczą czasopism o IF powyżej 3. We wszystkich z nich dr n.med. I. Białuk jest pierwszym autorem.

Wszystkie z publikacji przedstawionego cyklu bezpośrednio lub pośrednio dotyczą zagadnień związanych z neuromechanizmami pamięci badanych na modelach zwierzęcych (myszy) przy czym habilitantka - i oczywiście jak najbardziej słusznie - powiązuje badane przez nią neurobiologiczne mechanizmy pamięci z problematyką starzenia się mózgu i chorobą Alzheimera w szczególności. To bez najmniejszych wątpliwości jedno z najbardziej „gorących” tematów wśród wszystkich badanych problemów biomedycznych na całym świecie. Nicią przewodnią tego cyklu publikacji jest interleukina IL-6 i od razu na wstępie chcę podkreślić niezwykle trafność wyboru tego – jednego z najważniejszych czynników procesów zapalnych - jako przedmiotu badań neuromechanizmów pamięci i zarazem neurodegeneracji, bowiem to właśnie tzw. procesom neurozapalnym („neuroinflammation”) przypisuje się coraz większe znaczenie w neurodegeneracji i budzą one coraz większą uwagę całego świata nauk biomedycznych. Choć IL-6 bez wątpienia odgrywa rolę w „neurozapalnej degeneracji” jednak jak się okazało prawda jest złożona, bowiem całkowity brak IL-6 u zwierząt skutkuje deficytami poznawczymi.

Badania oparte były na obserwacjach u myszy pozbawionych genu IL-6 w porównaniu do szczepu referencyjnego z prawidłową ekspresją genu IL-6. Habilitantka zastosowała dobrze scharakteryzowane i szeroko stosowane (co jest tu jednoznacznym pozytywem) testy behawioralne (jak np. labirynt wodny) oceniające pamięć przestrzenną, ale którą osobiście nazwałbym „deklaratywno-podobną” i zależną od hipokampa (zwierzęta nie mówią...). W pierwszej publikacji z omawianego tu cyklu („IL-6 deficiency alters spatial memory in 4- and 24-month-old mice” Białuk I i wsp. *Neurobiol Learning & Mem* 2018) habilitantka przedstawiła dowody na osłabienie zdolności uczenia się zwierząt z genetycznym („wrodzonym” choć nienaturalnie) brakiem IL-6. W drugiej publikacji z cyklu („Facilitatory effect of IL-6 deficiency on long-term spatial memory in young adult mice” Białuk I Winnicka *MM Behavior Genetics* 2018) habilitantka przedstawiła istotne argumenty świadczące z kolei o tym, że brak IL-6 poprawia pamięć długotrwałą, a w dyskusji przekonująco argumentowała, że (biorąc pod uwagę inne badania wskazujące na relację IL-6 do długotrwałości LTP - long term potentiation) było to efektem osłabionego „wygaszania” LTP

(zapewne w hipokampie). Dodam jako uwagę na marginesie, że choć panuje powszechna zgoda co do roli LTP jako najlepiej poznanego wykładnika plastyczności mózgu na poziomie synaptyczno-molekularnym w mechanizmach pamięci jednak nadal pozostają wątpliwości, czy to co jest neurofizjologicznie eksperymentalnie obserwowane jako LTP jest rzeczywistą reprodukcją naturalnych zjawisk w mózgu. Trzecia publikacja z serii („Significance of IL-6 deficiency in recognition memory in young adult and aged mice” Bialuk I. i wsp. Behavior Genetics 2019) potwierdziła przypuszczenia, że interleukina IL-6 jest konieczna w fazie rozwojowej do prawidłowego funkcjonowania mózgu. Co uważam, za bardzo interesujące w tej pracy, to zaobserwowanie zmniejszenia poziomu lęku u myszy z deficytem IL-6 i co biorąc pod uwagę stwierdzone deficyty pamięci rozpoznawczej u tych myszy prowadzi do (być może zbyt prosto narzucającej się) konstatacji, a przecież niemal oczywistej na podstawie czysto zdroworozsądkowego myślenia, że deficyt poznawczy zmniejsza lęk...

Czwarta publikacja z serii (“IL-6 deficiency attenuates p53 protein accumulation in aged mouse hippocampus” Bialuk I i wsp. Biogerontology 2019) ma najwyższy stopień złożoności metodologicznej, ale też dotyczy bezpośrednio zjawisk molekularno-genetycznych obserwowanych w hipokampie, strukturze anatomicznej mózgu o decydującym znaczeniu dla procesów pamięciowych, które habilitantka badała, a których wyniki przedstawiła w omówionych wyżej trzech publikacjach. Badania habilitantki przedstawione w tej publikacji ujawniły związek między nieobecnością IL-6 a ekspresją białka p53 i innych białek o których wiemy, że są kluczowe w kontrolowaniu apoptozy i autofagii, a zatem w procesach które uważamy (podejrzewamy) za przyczynę jednego z najbardziej oczywistych wykładników neurodegeneracji w postaci „znikania” neuronów różnych struktur mózgu (w zależności od konkretnego schorzenia neurodegeneracyjnego). Habilitantka stwierdziła zmniejszone gromadzenie się białka p53 w hipokampie myszy z deficytem IL-6 i zwiększoną transkrypcję genów regulujących autofagię (Pten, Isc2, Sesn1, Dram 1). To bardzo ważne odkrycie i habilitantka słusznie powiązała je z wnioskiem, który mówi, że u starszych osobników narastający wzrost IL-6 – interleukiny będącej wykładnikiem procesów zapalnych – najprawdopodobniej jest sprawcą osłabionej autofagii, co umożliwia akumulację uszkodzeń wewnątrzkomórkowych i w ostatecznym efekcie ich dysfunkcję obserwowalną w postaci zburzeń poznawczych. Uważam tą pracę, będącą zwieńczeniem cyklu, za najcenniejszą (nie wszakże nie ujmując pozostałym 3 publikacjom), ale też tym bardziej cenną, że dowodzi konsekwencji w naukowych zmaganiach habilitantki i jej wielkich ambicji w rozwikływaniu stawianych sobie celów badawczych, w których od zjawisk obserwowanych

neurobehawioralnie przechodzi do próby wyjaśnienia ich mechanizmów molekularno-genetycznych.

Na szczególną uwagę i podkreślenie zasługuje opanowanie przez habilitantkę trudnego warsztatu badań zarówno neurobehawioralnych jak i molekularno-genetycznych. Świadczy to też o naukowej-warsztatowej wszechstronności dr Izabeli Bialuk.

Reasumując: Wyniki badań habilitantki przedstawione w cyklu stanowiącym formalnie wymagane „osiągnięcie naukowe” są bardzo istotne dla lepszego poznania roli IL-6, stanowią istotny wkład w wiedzę o mechanizmach pamięci i uczenia się i w rezultacie istotny wkład w wiedzę z zakresu neurobiologii zarówno mechanizmów pamięci jak i neurodegeneracji.

## **Pkt.2. (pozostałe osiągnięcia naukowe)**

Wśród innych pełnotekstowych publikacji i nieobjętych cyklem zgłoszonym jako osiągnięcie naukowe zwracają uwagę następujące:

Po pierwsze:

Wskazałbym na trzy publikacje dotyczące badań nad wpływem kanabinoidów na procesy poznawcze na modelach zwierzęcych (szczury i myszy), a mian.: publikację p.t. „CP55,940 attenuates spatial memory retrieval in mice” *Pharmacol Rep.* 2014 66: 931-936 autorów Bialuk L i wsp., publikację p.t. „AM251, cannabinoids receptors ligand improves recognition memory in rats” *Pharmacol Rep.* 2011 63: 670-679 autorów Bialuk I i Winnicka MM, oraz publikację zatytułowaną: „Facilitatory effect of AM281 on recognition memory in rats” *Pharmacol Rep* 2016, 68:301-309 również autorów Bialuk I i Winnicka MM.

Świadczą one, że tematyka „kognitywistyczna” jest tym, co szczególnie interesuje habilitantkę, zważywszy, że cały wyżej wspomniany cykl 4 publikacji będący habilitacyjnym osiągnięciem naukowym również dotyczy zagadnień mechanizmów poznawczych mózgu. W w/w pracach habilitantka z jednej strony stwierdziła pogorszenie funkcji pamięci przestrzennej spowodowane podaniem egzogenego kanabinoidu, a z drugiej, poprawę tych funkcji po podaniu nowych związków chemicznych AM251 i AM281 będących chemicznie analogami diarylopirazolowego związku oznaczonego SR141716A uznanego jako antagonistą receptora kannabinoidowego CB1. Dr Bialuk wraz ze współautorem (Winnicka MM) wyprowadziła ze swoich badań wnioski, że poprawiając funkcje pamięciowe wspomniane związki AM251 i AM281 wykazują właściwości sugerujące tzw. „inverse agonism” w odniesieniu do receptora kannabinoidowego CB1. Sądzę, a w każdym razie istnieje duże prawdopodobieństwo, że rezultaty tych prac mogą mieć bardzo istotne znaczenie w poszukiwaniach środków mogących mieć zastosowanie np. w leczeniu uzależnień.

Po drugie:

Publikacje dotyczące wirusów HIV oraz HTLV-I, które przede wszystkim wskazują na najwyższy stopień wtajemniczenia habilitantki w badania eksperymentalne z zastosowaniem wielu najbardziej zaawansowanych technik genetyki molekularnej i immunologii z którymi dr Białuk zapoznała się i co ważniejsze, opanowała osobiście ich stosowanie w trakcie pobytów naukowych w Bethesdzie, takich jak: konstruowanie i izolacja plazmidów, ukierunkowana mutageneza, czy zaawansowane metody immunologiczne jak np. immunoprecypitacja z zastosowaniem lucyferazy – (LIPS) i wiele innych.

Mam tu na myśli 5 publikacji oryginalnych i pracę pogładową dotyczących wirusa HTLV-I w których habilitantka jest jednym ze współautorów, oraz publikację dotyczącą wirusa niedoboru odporności HIV (“Vaccine induced antibodies to the first variable loop of human immunodeficiency virus type 1 gp120, mediate antibody-dependent virus inhibition in macaques”, Vaccine 2011; 30:78-94), w której habilitantka jest pierwszym autorem.

Publikacje dr I. Białuk dotyczące wirusa białaczki HTLV-I oraz HIV mają z pewnością znaczenie w poznaniu biologii tych groźnych dla zdrowia człowieka wirusów i która ciągle ma wiele luk nie pozwalających np. na skuteczną profilaktykę, ale to co najbardziej oczywiste to fakt, że habilitantka nawiązała trwałe nici efektywnej współpracy międzynarodowej i co jest rękojmą udziału habilitantki w dalszych międzynarodowych badaniach biomedycznych z użyciem najbardziej zaawansowanych metod laboratoryjnych. Nie od rzeczy tu jeszcze dodać, że jako bardzo ważny (drugi) współautor jest dr I. Białuk jednym z współudziałowców zgłoszenia patentowego dotyczącego wirusa HTLV-II (spokrewnionego z HTLV-I). Można więc wnosić, że z dr I. Białuk możemy łączyć nadzieje na dalszy niezwykle dynamiczny rozwój nie tylko z jej pożytkiem osobistym, ale z pożytkiem dla naukowego środowiska w Białymstoku i w całej Polsce ze wzmocnieniem i pogłębieniem współpracy z ośrodkami zagranicą.

### **Pkt.3. (Bibliometryczna ocena dorobku habilitantki)**

Załączona dokumentacja, w tym wykonana ocena bibliometryczna dokonana przez Bibliotekę Główną UM w Białymstoku wykazuje, że habilitantka jest autorką łącznie 24 pełnotekstowych publikacji, z czego 21 w czasopiśmie z Impact Factor (w tym 20 prace oryginalne i 1 pogładowa). Łączny IF (przed i po doktoracie) wynosi 87,853. Punktacja MNiSW – 2370.

Całkowita liczba cytowań wg WoS wynosiła 313 z tego bez autocytowań 299, Całkowity indeks Hirscha – 11 (z „core collection” 10).

W rozbiciu na prace przed i po doktoracie były to prace:

Przed doktoratem: 6 pełnotekstowych publikacji, w tym 3 w czasopismach z IF (wszystkie oryginalne). Łączny IF wszystkich publikacji przed doktoratem = 2,837.

Po doktoracie: 18 publikacji pełnotekstowych (wszystkie w czasopismach z IF), w tym 17 prac oryginalnych i praca pogładowa. Łączny IF wszystkich publikacji po doktoracie = 85,016.

Łączna liczba streszczeń i/lub prezentacji konferencyjnych zagranicznych i krajowych wynosi 49 ( w tym 21 dotyczy zjazdów międzynarodowych).

Z tego przed doktoratem 25 (w tym aktywny udział w 4 krajowych), po doktoracie 24 (w tym aktywny udział w 7 a wśród nich 3 zagraniczne).

Ponadto habilitantka wygłosiła 3 wykłady plenarne na konferencjach naukowych, z tego jeden zagranicą (Wenecja, 2010). Jest także tłumaczką rozdziału podręcznika patofizjologii.

Analiza aktywności „publikacyjnej” habilitantki wskazuje na ciągłość i stabilność w realizacji naukowych pasji i należy podkreślić, że cykl 4 publikacji stanowiący formalne „osiągnięcie naukowe” będące podstawą starań o tytuł doktora habilitowanego, został co prawda zrealizowany w przeciągu zaledwie 2 lat, ale w najmniejszym stopniu nie jest to „nagły” przejaw zorientowanej na promocję zawodową aktywności naukowej, lecz jest zwieńczeniem długotrwałego, nieprzerwanego wysiłku badawczego.

#### **Pkt.4. (inne uwagi n.t. aktywności habilitantki na polu nauki)**

Habilitantka realizowała ogółem 11 projektów badawczych w tym jeden finansowany w drodze konkursu („Ekspresja genu cytoprotekcyjnego białka CCN1 w doświadczalnym modelu niewydolności krążenia u myszy”) w którym była wykonawcą, a spośród pozostałych 10 w 7 z nich była kierownikiem projektu. Była też autorem (jako kierownik) 2 aplikacji do grantów z edycji OPUS 4 i OPUS 6.

Jest współautorem/współwynalazcą (drugim) wniosku patentowego NIH w Bethesda zatytułowanego: „ HTLV-II vector and methods of use”.

Habilitantka odbyła dwa zagraniczne staże naukowe, oba w renomowanym ośrodku naukowym jakim jest Bethesda (USA). Na szczególną uwagę zasługuje 3-letni staż post-doktorski w okresie 2006-2009 w National Cancer Institute. Bez wątplenia stanowi on „kręgosłup” naukowy habilitantki otwierający szeroko wrota do eksperymentalnej pracy naukowej na modelach zwierzęcych w sposób jak to się czyni w najlepszych tego rodzaju laboratoriach.



Dr Izabela Bialuk jest aktywnym członkiem Polskiego Towarzystwa Badań Układu Nerwowego. Recenzowała prace dla szeregu czasopism naukowych (6 recenzji - wszystkie dla czasopism z Impact Factor).

Brała udział jako słuchacz w wielu szkoleniach w kraju i zagranicą dotyczących zaawansowanych laboratoryjnych technik biomedycznych, bezpieczeństwa radiologicznego, hodowli komórkowych, badań na zwierzętach i innych.

#### **Pkt. 5. (Działalność dydaktyczna):**

Dr Izabela Bialuk od roku 2003 do chwili obecnej prowadzi zajęcia dydaktyczne z przedmiotu Patofizjologia ze studentami Wydziału Lekarskiego UM w Białymstoku w tym również zajęcia w języku angielskim dla studentów obcokrajowców. Od roku 2009 jest koordynatorem tych zajęć. Prowadziła także zajęcia ze studentami Wydziału Farmacji i Wydziału Nauk o Zdrowiu UM w Białymstoku. W latach 2003-2005 prowadziła także zajęcia w Wyższej Szkole Medycznej w Białymstoku z zakresu anatomii, histologii i fizjologii.

Habilitantka była promotorem pomocniczym w dwóch przewodach doktorskich na Wydziale Lekarskim UM w Białymstoku oraz była opiekunem pracy magisterskiej na Wydziale Farmacji tegoż Uniwersytetu. Dr I. Bialuk jest zaangażowana w opiekę naukową nad studentami także poza „standardowymi” obowiązkami etatowego pracownika naukowo-dydaktycznego. Sprawowała opiekę naukową na studentami zagranicznymi odbywającymi staże w Zakładzie Patologii Ogólnej i Doświadczalnej UM w Białymstoku. Opiekuje się też studentami koła naukowego tegoż Zakładu, a które to koło zajęło III miejsce w rankingu studenckich kół naukowych UMB w roku akademickim 2013/2014.

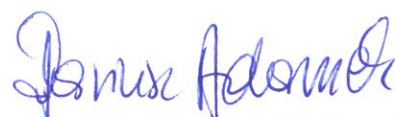
Wielokrotnie była członkiem Jury międzynarodowych studenckich konferencji naukowych oraz prowadziła warsztaty naukowe dla uczniów szkół z Augustowa w ramach Festiwalu Nauki w roku 2019.

Dr I. Bialuk jest laureatem łącznie 9 nagród Rektora UM w Białymstoku (w tym Nagrody Indywidualnej I stopnia za rok 2015).

#### **Reasumując:**

Całość danych zawartych w załączonej dokumentacji wskazuje na nieprzerwaną istotną aktywność naukową dr n. med. Izabeli Bialuk wykazywaną od bardzo wczesnych lat pracy zawodowej.

Przedstawiony dorobek naukowy dr n. med. Izabeli Bialuk, w tym w szczególności cykl publikacji zatytułowany „Znaczenie interleukiny 6 w związanych z procesem starzenia zaburzeniach funkcji poznawczych” wraz z pozostałymi publikacjami i dokonaniem wg niżej podpisanego w pełni odpowiada kryteriom stawianym w przewodzie habilitacyjnym, a wraz z całością przebiegu pracy zawodowej i naukowej habilitantki wskazuje na jej wysoką pozycję w środowisku biologów molekularnych i neurobiologów.



Prof. dr hab. med. Dariusz Adamek

Kraków, dnia 1 października 2020