



*KATEDRA I ZAKŁAD PATOFIZJOLOGII
UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W LUBLINIE
ul. Jaczewskiego 8, 20-090 Lublin
tel.: +48-81-448-65-00
fax: +48-81-448-65-01
kierownik: prof. zw. dr hab. n. med. Stanisław J. Czuczwar
czuczWarsj@yahoo.com*

Recenzja dorobku naukowego i osiągnięcia naukowego dr n. med. Izabeli Białuk z Zakładu Patologii Ogólnej i Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Dr Izabela Białuk ukończyła w roku 1998 studia magisterskie na Wydziale Biologiczno-Chemicznym Uniwersytetu w Białymstoku. Rok później uzyskała stanowisko techniczne w Zakładzie Patologii Ogólnej i Doświadczalnej na ówczesnej Akademii Medycznej w Białymstoku a w roku 2002 awansowała na stanowisko asystenta. Od roku 2010 pracuje w tej jednostce na stanowisku adiunkta. Dodatkowo w latach 2003-2010 była zatrudniona na stanowisku asystenta w Wyższej Szkole Kosmetologii i Ochrony Zdrowia w Białymstoku.

Dane bibliometryczne

Jako autor/współautor Habilitantka opublikowała 27 prac oryginalnych, z których ogromna większość ukazała się w czasopiśmie międzynarodowych, posiadających współczynnik wpływu (IF). Przed uzyskaniem stopnia doktora – opublikowała 6 prac oryginalnych z IF. Sumaryczna wartość współczynnika IF dla wszystkich publikacji Habilitantki (włączając prace przeglądowe) wynosi 87,853, co moim zdaniem jest wartością wysoką i świadczy o bardzo dobrej jakości opublikowanych prac. Miernikiem oddziaływania publikacji na rozwój nauki jest liczba ich cytacji – pod tym względem Habilitantka także legitymuje się dobrym osiągnięciem. Według bazy Web of Science (All Databases) liczba cytowań Jej artykułów naukowych wynosi 323 a współczynnik Hirscha osiągnął wartość 11, co dowodzi istotnego wpływu działalności naukowej Habilitantki na rozwój nauki.

Osiągnięcie habilitacyjne

Osiągnięcie habilitacyjne (Znaczenie interleukiny 6 w związanych z procesem starzenia zaburzeniach funkcji poznawczych) obejmuje 4 publikacje, w których Habilitantka jest pierwszym autorem a deklarowany przez Nią udział w ich realizacji waha się od 65 do 90%. Wszystkie prace ukazały się w uznanych czasopismach międzynarodowych o współczynniku wpływu od 2,313 do 3,805. Stopień powiązania tematycznego wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego publikacji oceniam jednoznacznie wysoko. Przechodząc do omówienia otrzymanych przez Habilitantkę wyników, chciałbym podkreślić, iż doświadczenia zostały wykonane na myszach transgenicznych, pozbawionych możliwości syntezy interleukiny 6 oraz odpowiadających im zwierzętom kontrolnym (tzw. „wild type”), u których synteza interleukiny 6 wzrastała z wiekiem.

W publikacji nr 1 (Bialuk i wsp., IL-6 deficiency alters spatial memory in 4- and 24-month-old mice, *Neurobiology of Learning and Memory* 2018;155:21-29) dr Bialuk poddała testom obie grupy myszy w różnym wieku. Wyniki w labiryncie wodnym Morrisa jednoznacznie wskazują, iż myszy z wrodzonym brakiem interleukiny 6 istotnie słabiej odnajdywały platformę w trakcie 3-dniowego uczenia. Co ciekawe, w teście przeprowadzonym 24 godziny po ostatniej próbie w labiryncie, u myszy transgenicznych obserwowano skrócenie czasu odnajdywania platformy w odniesieniu do czasu z ostatniej próby podczas 3-dniowej sesji, co Habilitantka słusznie interpretuje jako poprawę pamięci referencyjnej. Otrzymane wyniki są bardzo interesująco dyskutowane w aspekcie udziału interleukiny 6 w długotrwałym wzmocnieniu synaptycznym. Ponadto została dokonana ocena obu grup zwierząt w teście wolnego pola i uniesionym labiryncie plus pod kątem ewentualnych różnic w poziomie lęku, co mogłoby wpływać na obserwowane procesy poznawcze. Powyższa weryfikacja nie wykazała różnic, więc Habilitantka słusznie uznała otrzymane wyniki za charakterystyczne dla procesów kognitywnych.

Publikacja nr 2 (Bialuk i Winnicka, Facilitatory effect of IL-6 deficiency on long-term spatial memory in young adult mice, *Behavior Genetics* 2018;48:236-246) dokonuje oceny wrodzonego braku interleukiny 6 na długotrwałą pamięć przestrzenną u myszy w wieku 4 miesięcy. Różnica metodyczna w porównaniu z publikacją nr 1 polegała na 7-dniowej przerwie pomiędzy testem a ostatnią próbą cyklu uczenia znajdowania platformy. Wyniki wskazują, iż u myszy z wrodzonym brakiem interleukiny 6 uległa poprawie referencyjna pamięć przestrzenna, jako że czas odnalezienia platformy w labiryncie wodnym był istotnie krótszy w porównaniu z myszami kontrolnymi. Podobnie, jak w poprzedniej pracy, poziom lęku i aktywności motorycznej nie różnił się istotnie pomiędzy myszami transgenicznymi i

kontrolnymi. Habilitantka wysuwa hipotezę, iż u podłoża obserwowanego efektu może leżeć wydłużony okres konsolidacji pamięci, który nie ulega wygaszeniu przez interleukinę 6.

W publikacji nr 3 (Bialuk i wsp., Significance of IL-6 deficiency in recognition memory in young adult and aged mice, Behavior Genetics 2019;49:415-423) zbadano zwierzęta transgeniczne i kontrolne w wieku 4 i 24 miesięcy w teście rozpoznawania obiektów. Myszy transgeniczne (4-miesięczne) wykazywały osłabioną pamięć rozpoznawczą, co było również obserwowane u 24-miesięcznych myszy kontrolnych. Co ciekawe, indeks rozpoznania był wyższy od 50% u myszy transgenicznych 24-miesięcznych – zdaniem Habilitantki wskazuje to niezbiecie na fakt, iż pamięć rozpoznawcza nie pogarsza się z wiekiem u tych zwierząt. Na bazie otrzymanych wyników dr Bialuk wysuwa interesujący wniosek, że wzrost stężenia interleukiny 6 z wiekiem u zwierząt kontrolnych może być związany z pogorszeniem pamięci rozpoznawczej.

Wreszcie w publikacji nr 4 (Bialuk i wsp., IL-6 deficiency attenuates p53 protein accumulation in aged mouse hippocampus, Biogerontology 2020;21:29-43) Habilitantka dokonała pomiaru ekspresji genu p53 i jego produktu białkowego u młodych (4-miesięcznych) i starych (24-miesięcznych) myszy transgenicznych i odpowiadających im zwierzętom kontrolnym. Gen p53 i jego produkt zostały wybrane celowo, zważywszy na fakt, iż ekspresja tego genu oraz stężenie jego produktu są związane z postępującą neurodegeneracją, związaną z upośledzeniem procesów poznawczych. Wyniki wskazują, że akumulacja białka p53 była istotnie niższa w hipokampie starych myszy transgenicznych, przy czym stężenie mRNA dla tego białka było istotnie wyższe w porównaniu do starych zwierząt kontrolnych. Zdaniem Habilitantki świadczy to, iż nie istnieje korelacja z transkrypcją genu p53. Otrzymany wynik tłumaczy zmianami poziomu białka Mdm2, które jest zaangażowane w regulację stężenia białka p53. Dodatkowo wykonano ocenę ekspresji genów odpowiedzialnych za proces autofagii, która była istotnie wyższa u starych zwierząt transgenicznych, co może wskazywać na fakt, iż wzrastające stężenie interleukiny 6 z wiekiem u zwierząt kontrolnych może osłabiać autofagię, która jest odpowiedzialna za usuwanie z komórek uszkodzonych elementów. Tym samym prowadzi to do neurodegeneracji i osłabienia procesów poznawczych u starych zwierząt kontrolnych.

Całość osiągnięcia habilitacyjnego zamyka 10 rozszerzonych wniosków podsumowujących otrzymane wyniki i wyjaśniających ewentualne mechanizmy ich powstawania. Na zakończenie Habilitantka trafnie postuluje, że szlak interleukiny 6 może stać się punktem uchwytu dla terapii obserwowanych z wiekiem zaburzeń kognitywnych.

Kierunki prowadzonych badań

Habilitantka prowadzi również badania na temat innych zagadnień, w których można wyróżnić 1. Ocenę wpływu kannabinoidów na procesy poznawcze, 2. Charakterystykę mechanizmów gojenia ostrej perforacji błony bębenkowej, 3. Ocenę znaczenia białek CCN w chorobach układu krążenia oraz 4. Badania nad znaczeniem interleukiny 6 w procesie starzenia układu krążenia i metabolizmie mięśni.

Ad. 1

Stwierdzono, że agonista receptorów kannabinoidowych, substancja CP55,940, wykazywała działanie upośledzające pamięć przestrzenną oraz wywierała efekt prołękowy a także hamowanie aktywności motorycznej i eksploracyjnej. W związku z niekorzystnym efektem agonisty postanowiono ocenić efekty antagonisty ośrodkowych receptorów kannabinoidowych CB1, substancji SR141716A, pod kątem ewentualnych zastosowań terapeutycznych. Okazało się, że substancja ta z jednej strony odwracała niekorzystne działanie agonisty a z drugiej – sama posiadała działanie prokognitywne. Podobnie zachowywały się substancje AM251 i AM281, antagonistyczne wobec receptorów CB1.

Ad. 2

Mechanizmy gojenia perforacji błony bębenkowej badano w aspekcie ekspresji genów (nasilenie ekspresji genów odpowiedzi zapalnej oraz kodujących białka macierzy zewnątrzkomórkowej), wybranych białek oraz lokalizacji komórkowej kolagenu. Stężenie kolagenu I wzrastało szybko od początkowej fazy uszkodzenia błony a kolagenu II – było opóźnione i osiągnęło najwyższy poziom w 14 dniu.

Ad. 3

Zbadano ekspresję oraz lokalizację białka CCN1 w nerce myszy pozbawionej interleukiny 6 w warunkach podstawowych oraz w trakcie przewlekłej niewydolności krążenia (12 tygodni po doświadczalnym zawale mięśnia serca). U myszy transgenicznych obserwowano mniejszą ekspresję badanego białka a niewydolność krążenia nie modyfikowała tego efektu. Ponadto wykazano aktywację genów proangiogennych białek CCN1 oraz CCN2 w uszkodzonym zawałem serca mięśni sercowym oraz omówiono rolę w tym procesie interleukiny 6 oraz angiotensyny II.

Ad. 4

Wyniki wskazują, iż u starych myszy transgenicznych ekspresja białka p53 była wyższa w porównaniu ze zwierzętami młodymi. Jednakże ekspresja tego białka u myszy kontrolnych w obu grupach wiekowych była istotnie wyższa.

Zbadano także ekspresję białek transportujących kwasy tłuszczowe oraz glukozę w homogenatach tkanki mięśniowej myszy transgenicznych i kontrolnych. Okazało się, iż u zwierząt transgenicznych doszło do podwyższenia stężenia białek transportujących tłuszczę przy braku wpływu na stężenie białek transportujących glukozę. Wysiłek fizyczny prowadził do wzrostu poziomu obu grup białek transportujących u zwierząt kontrolnych a u zwierząt transgenicznych – jedynie białek transportujących glukozę. Nie dziwi więc fakt, iż do wyczerpania dochodziło szybciej u myszy transgenicznych, które do wysiłku zużywały przede wszystkim glukozę.

Wyniki wszystkich powyższych badań ukazały się w uznanych czasopismach międzynarodowych.

Działalność dydaktyczno-organizacyjna

Habilitantka prowadzi zajęcia dydaktyczne z patofizjologii od roku 2003 dla studentów Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim a od roku 2009 prowadzi także dydaktykę w jęz. angielskim oraz jest koordynatorem przedmiotu. Oprócz wyżej wspomnianego Wydziału prowadziła seminaria i ćwiczenia dla studentów Wydziału Nauk o Zdrowiu (na kilku kierunkach) Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. W roku akademickim 2010/2011 prowadziła także zajęcia w języku angielskim z biologii medycznej dla studentów kierunku lekarskiego a w latach 2003-2005 – ćwiczenia z anatomii, fizjologii i histologii dla studentów Wyższej Szkoły Medycznej w Białymstoku. Pełniła także funkcje promotora pracy magisterskiej oraz promotora pomocniczego w dwóch przewodach doktorskich. Ponadto była opiekunem praktyk studenckich oraz studentów w ramach wymiany naukowej.

Dr Białuk posiada także w dorobku działalność organizacyjną. Wchodziła w skład komisji oceniającej prace naukowe studentów i młodych doktorantów (w latach 2011-2017 oraz w roku 2019) podczas corocznych międzynarodowych konferencji studenckich. Podczas XVII Podlaskiego Festiwalu Nauki i Sztuki (2019) zorganizowała i prowadziła warsztaty dla uczniów 8 klas szkół podstawowych z Augustowa na temat sposobów badania pamięci u zwierząt doświadczalnych. Poczawszy od roku 2016 bierze udział w pracach Zespołu

doradczego ds. dobrostanu zwierząt na Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Działalność ekspercka, uzyskane granty zewnętrzne, patenty.

W ramach działalności eksperckiej Habilitantka recenzuje artykuły naukowe dla szeregu czasopism naukowych – m.in. Neurosci. Lett., J. Integr. Neurosci., czy Acta Neurobiol. Exp. Była także współwykonawcą grantu MNiSW w latach 2006-2010. Należy podkreślić, iż dr Bialuk jest współautorem wniosku patentowego „HTLV-II vector and methods of use” (National Institutes of Health, USA).

Staże naukowe i kursy

Habilitantka w roku 2006 uzyskała trzyletnie podoktorskie stypendium naukowo-badawcze w National Cancer Institute (USA). W ośrodku tym nabyła szereg umiejętności, m.in. opanowała metody biologii molekularnej, co wzbogaciło jej arsenal badawczy po powrocie do kraju w roku 2009. Podczas pobytu naukowego prowadziła badania m.in. nad szczepionką przeciwko wirusowi HIV.

W roku 2011 uczestniczyła w szkoleniu na temat metod w diagnostyce zakażeń wirusem HTLV-1. Szkolenie to przebiegało w National Institute of Neuronal Disorders and Stroke (USA). Habilitantka opanowała metodę immunoprecypitacji z użyciem lucyferazy do wykrywania przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom powyższego wirusa. Pobyt we wspomnianej jednostce zaowocował współpracą naukową zakładającą zbadanie polimorfizmu genu emv kodującego otoczkę wirusa. Badania dotyczące wirusa HTLV-1 zostały bardzo szczegółowo opisane w autoreferacie a ich wynikiem było szereg wartościowych publikacji w prestiżowych i renomowanych czasopismach międzynarodowych.

Uzyskane nagrody i wyróżnienia

Habilitantka została wyróżniona dziewięcioma Nagrodami JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (pięć indywidualnych i cztery zespołowe) na przestrzeni lat 2004-2019. Jest także laureatką „Young Investigator Award”. Wyróżnienie to zostało przyznane podczas 26 Sympozjum Modeli AIDS (Puerto Rico, 2008). Ponadto otrzymała wyróżnienie i nagrodę za prezentację plakatową na 14 międzynarodowej konferencji na temat wirusa HTLV-1 (Salvador, Brazylia, 2009).



Wnioski końcowe

Na podstawie przeprowadzonej analizy naukometrycznej, osiągnięcia habilitacyjnego oraz pozostałych kierunków badawczych mogę jednoznacznie stwierdzić, że Habilitantka spełnia wszelkie kryteria dla samodzielnego pracownika naukowego. Publikuje w uznanych czasopiśmie, jej prace są cytowane przez społeczność naukową, przebywała w bardzo dobrych ośrodkach naukowych w USA, co zaowocowało istotną współpracą naukową. Bardzo wysoko oceniam osiągnięcia habilitacyjne, które składa się z powiązanych w wysokim stopniu tematycznym publikacji. Interpretacja niejednoznacznych przecież wyników wykazała swobodne poruszanie się Habilitantki w zawiłościach ośrodkowego układu nerwowego. Odbyła szereg szkoleń, które pozwoliły Jej na znaczne poszerzenie warsztatu metodycznego i prowadzenie badań nowoczesnymi metodami m.in. biologii molekularnej. Jej dorobek dydaktyczny jest bardzo szeroki a także posiada osiągnięcia organizacyjne. Moja końcowa opinia jest jak najbardziej pozytywna i tym samym kieruję wniosek do Komisji habilitacyjnej o dopuszczenie dr Izabeli Białuk do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

WICEPREZES
Polskiej Akademii Nauk



Stanisław J. Czuczwar

Lublin, 2020-07-29