

Ocena dorobku i osiągnięcia naukowego

pt. „Nowe nieinwazyjne markery nieswoistych chorób zapalnych jelit u dzieci”

Pani doktor nauk medycznych Urszuli Daniluk

**w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne**

Niniejsza opinia została przygotowana w oparciu o następujące dokumenty:

1. Uchwała Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z dnia 30 września 2021r w sprawie powołania komisji habilitacyjnej w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego dr n. med. Urszuli Daniluk w dziedzinie nauk medycznych, w dyscyplinie nauki medyczne
2. Autoreferat przedstawiający opis dorobku naukowego oraz opis osiągnięcia naukowego
3. Kopie wybranych prac oryginalnych z dorobku stanowiących osiągnięcie naukowe wraz z oświadczeniami współautorów prac, stanowiących w/w osiągnięcie
4. Kopie wybranych prac oryginalnych z dorobku nie należących do osiągnięcia naukowego
5. Analizę bibliometryczną publikacji, sporządzoną przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
6. Wykaz osiągnięć naukowych zawierających listę opublikowanych prac naukowych oraz informacje o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki.
7. Ustawę z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2021 poz. 478).

Przebieg pracy naukowej i zawodowej

Pani dr n. med. Urszula Daniluk uzyskała dyplom lekarza medycyny w 1998 roku na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Białymstoku. Stopień doktora nauk medycznych uzyskała w roku 2005 na podstawie rozprawy „Wysokie surowicze stężenie immunoglobuliny E (IgE) u dzieci i młodzieży”. W 2006 roku uzyskała tytuł

specjalisty w dziedzinie pediatrii, w 2013 uzyskała tytuł specjalisty w dziedzinie immunologii klinicznej, a w roku 2018 została specjalistką w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej.

W latach 1999 – 2000 pracowała jako Asystent w Zakładzie Patologii Ogólnej i Doświadczalnej Akademii Medycznej w Białymstoku. Od roku 2000 do chwili obecnej jest zatrudniona w Klinice Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii, Żywienia i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku na stanowisku adiunkta.

Dorobek naukowo-badawczy

Uwzględniając publikacje wchodzące w skład osiągnięcia, Pani dr Daniluk jest współautorką **16 oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych w czasopismach z listy JCR** o łącznym współczynniku wpływu **IF 49.840 (1650 pkt MNiSW)** oraz 8 prac oryginalnych, 5 opisów przypadku i **3 prac poglądowych naukowych w czasopismach z listy JCR** o łącznym współczynniku wpływu **IF 5.496 (270 pkt MNiSW)** oraz **19 prac poglądowych naukowych (MNiSW 45)** w czasopismach spoza tej listy.

Dorobek publikacyjny w czasopismach z listy JCR powstał po uzyskaniu przez Habilitantkę stopnia doktora.

Pani dr Daniluk jest także współautorem dwóch rozdziałów w podręcznikach krajowych, autorem jednego listu do redakcji **czasopisma z listy JCR** o współczynniku wpływu **IF 4.261 (140 pkt MNiSW)** oraz 56 streszczeń (w tym 26 w czasopismach zagranicznych).

Łączna punktacja dorobku Habilitantki wynosi: **IF 55.336** (w tym **12.623** za cykl publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego), **1965 pkt. MNiSW** (w tym **440** za cykl publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego), a **liczba cytowań** (bez autocytowań) **wg WoS: 63 (indeks Hirscha 7)**.

Ocena osiągnięcia naukowego

Ocena formalna

W skład przedstawionego mi do oceny osiągnięcia naukowego wchodzi **cztery prace oryginalne** o łącznym współczynniku wpływu **IF 12.623** i punktacji **MNiSW 440**. Artykuły ukazały się w czasopismach z listy JCR: *Advances in Medical Sciences* 2019, *Inflammatory Bowel Diseases* 2019, *Biomolecules* 2020 oraz *Journal of Paediatrics and Child Health* 2020.

Pani Doktor jest pierwszym autorem trzech prac cyklu. Jednej jest ostatnim autorem. Swój udział procentowy w ich przygotowanie określiła na 40-80%. Do dokumentacji załączono oświadczenia współautorów, określające ich wkład merytoryczny (bez określenia wkładu procentowego).

Ocena merytoryczna

Tematem wiodącym publikacji wskazanych jako osiągnięcie było wykorzystanie różnych technik badawczych do poszukiwania nieinwazyjnego markera nieswoistej choroby zapalnej jelita u dzieci z nowo rozpoznaną chorobą, a także analiza związku danego biomarkera z objawami klinicznymi, powszechnie oznaczanymi biochemicznymi parametrami zapalenia, obrazem endoskopowym, radiologicznym i histologicznym.

Publikacje przedstawiają wyniki badań subsydiowanych w ramach pięciu zadań statutowych UMB, których Habilitantka była kierownikiem lub głównym wykonawcą.

Pierwszy artykuł (**Daniluk U. et. al. *Adv Med. Sci.* 2019: IF 2.570; MNiSW:100**) podejmuje próbę określenia korelacji pomiędzy wysokim stężeniem kalprotektyny w kale (FC), a markerami stanu zapalnego we krwi i wybranych parametrów morfologii krwi pełnej u dzieci z różnymi chorobami jelit, objawiającymi się biegunką z krwią i/lub bólem brzucha, w celu zbadania, czy połączenie tych markerów może różnicować potencjalnych pacjentów z IBD. Do badania włączono 128 dzieci. Istotne korelacje pomiędzy FC i wybranymi markerami stanu zapalnego krwi zaobserwowano jedynie u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (CD). Stężenia FC były dodatnio skorelowane z poziomami ESR i RDW i ujemnie skorelowane z poziomami MCV, albuminy i Hb. Uzyskane przez Autorów wyniki wykazały, iż objawy takie jak ból brzucha z lub bez biegunki, oraz podwyższone OB, CRP i obniżone stężenie albuminy w połączeniu z wysokim stężeniem FC dają dodatkową wartość diagnostyczną w badaniach przesiewowych dzieci z podejrzeniem CD. Podsumowaniem pracy jest stwierdzenie, że obecnie dostępne biomarkery zapalne są bardzo czułymi, ale umiarkowanie specyficznymi wskaźnikami IBD.

Praca opublikowana w ***Inflammatory Bowel Diseases* 2019 (Daniluk U. et. al., IF 4.261, MNiSW 140)** przedstawia wyniki niecelowanej analizy metabolicznej z wykorzystaniem chromatografii cieczowej - spektrometrii mas (LC-MS) surowicy nowo

zdiagnozowanych dzieci z CD (n=9), wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (UC) (n=10) oraz grupy kontrolnej (n=10). Uzyskane wyniki wykazały istotne różnice między grupami. Większość istotnych metabolitów należała do fosfolipidów i była obniżona u pacjentów z CD i UC w porównaniu z grupą kontrolną. Wykazano po raz pierwszy, zwiększoną detekcją sygnału laktosylceramidu 18:1/16:0 (LacCer18:1/16:0) u dzieci z CD w porównaniu do grupy kontrolnej. Wykazano ponadto, że LacCer 18:1/16:0 jest specyficznym metabolitem CD u dzieci. Wg Autorów łączna ocena LacCer 18:1/16:0 z wybranymi markerami stanu zapalnego pozwala na odróżnienie dzieci z CD od UC z wysoką swoistością i czułością.

Trzecia praca cyklu (**Filimoniuk A. et. al., *Biomolecules* 2020, IF 4.082, MNiSW 100**) jest kontynuacją badań opublikowanych w publikacji cyklu Nr.2. Autorzy zdecydowali się na wykonanie analizy celowanej stężenia sfingolipidów (sfingozyny (Sph), sfinganiny (SPA)) i ceramidów (C14:0-Cer, C16:0-Cer, C18:1-Cer, C18:0-Cer, C20:0-Cer, C22:0-Cer, C24:1-Cer, C24:0-Cer), oraz C16:0 laktosylceramidu (d18:1/16:0) (C16:0-LacCer) w surowicy pobranej od większej grupy pacjentów z IBD. Najbardziej istotną różnicę w stężeniu pomiędzy badanymi grupami stwierdzono w przypadku C16:0-LacCer. Najwyższy poziom C16:0-LacCer odnotowano u dzieci z CD w porównaniu z UC i grupą kontrolną, co potwierdziło wcześniejsze wyniki badań Zespołu. Autorzy wnioskuje, że oznaczenie LacCer 18:1/16:0 w surowicy pacjentów jako specyficznego i czułego biomarkera CD może być wykorzystane jako test przesiewowy w początkowej diagnostyce pacjentów z objawami sugerującymi zapalenie jelita. Stwierdzenie wysokiego stężenia LacCer 18:1/16:0 w surowicy może pozwolić na uzasadnione skierowanie takiego chorego na badanie endoskopowe. Pomiar tego markera w przyszłości może być też wykorzystany do monitorowania nasilenia choroby.

Ostatni z cyklu artykuł, który ukazał się w ***Journal of Paediatrics and Child Health* 2020 (Daniluk U. et. al., IF 1.710, MNiSW 100)** jest kontynuacją badań nad nieinwazyjnymi markerami zapalenia i włóknienia w IBD. Celem badania był pomiar metaloproteinazy-9 (MMP-9) i tkankowego inhibitora metaloproteinazy-1 (TIMP-1) w surowicy i stolcu u nowo zdiagnozowanych dzieci z CD oraz określenie związku MMP-9 i TIMP-1 z fenotypem CD według skali Paryskiej, z aktywnością choroby (ocena kliniczna i endoskopowa) oraz z radiologicznie wykrytymi zmianami w jelicie krętym oraz czasem

trwania objawów przed rozpoznaniem choroby. Badanie wykazało znacząco wyższe stężenie MMP-9 i TIMP-1 w surowicy i kale u dzieci z CD w porównaniu do kontroli. Jest to pierwszy raport dotyczący wykrycia podwyższonego poziomu TIMP-1 w surowicy i kale oraz MMP-9 w kale dzieci z CD. Stwierdzono ponadto większą ekspresję MMP-9 i TIMP-1 w biopsjach jelita krętego pacjentów z CD w porównaniu do grupy kontrolnej. Habilitantka podsumowuje badanie wnioskiem, że zwiększone stężenia MMP-9 i TIMP-1 w surowicy i kale są pewnymi i wiarygodnymi markerami zapalenia u dzieci z nowo zdiagnozowanym CD, ale nie pozwalają na fenotypowanie choroby.

Podsumowanie

Trudno Recenzentowi ponownie recenzować przedstawiony cykl publikacji, które już w trakcie prac redakcyjnych zostały zrecenzowane przez szanowanych niezależnych międzynarodowych recenzentów.

W oparciu o przedstawioną do oceny dokumentację mogę natomiast stwierdzić, że prace wskazane jako osiągnięcie tworzą cykl powiązany tematycznie i stanowią istotny wkład w rozwój nauk medycznych. Spełniają tym samym kryteria osiągnięcia naukowego, wymaganego w procesie ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego zgodnie z warunkami Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2021 poz. 478).

Pozostałe osiągnięcia w pracy naukowo-badawczej

Współczynnik wpływu IF pozostałych prac z udziałem Pani dr Daniluk, wynosi **42.713 (1525 pkt MNiSW)**. Wszystkie artykuły, które ukazały się w czasopismach z listy JCR opublikowano po uzyskaniu przez Habilitantkę stopnia doktora.

Badania realizowane były w ramach 13 projektów wewnętrznych i statutowych, Pani Doktor Daniluk była i jest obecnie kierownikiem ośmiu projektów wewnętrznych i statutowych. Tematyka prowadzonych przez Habilitantkę projektów dotyczyła badań eksperymentalnych na modelach zwierzęcych, badań klinicznych w dziedzinie gastroenterologii, alergologii, immunologii i pediatrii.

Szczególnie godny podkreślenia jest fakt pracy naukowej Pani Doktor Daniluk w latach 2009 – 2011 w ramach stypendium naukowego na Wydziale Chłoniaka / Szpiczaka w MD Anderson Cancer Center w Houston w Stanach Zjednoczonych oraz w 2012 roku stypendium naukowe na Wydziale Immunologii w tym samym ośrodku w Teksasie. W

czasie pobytu w MD Anderson Cancer Center Habilitantka realizowała projekty dotyczące indukcji apoptozy w komórkach nowotworowych. Był głównym i niezależnym badaczem w projekcie dotyczącym indukcji apoptozy w komórkach nowotworowych przez peptydy pochodzące z białka K1 ludzkiego herpeswirusa 8 (HHV-8). Brała również aktywny udział w innych projektach dotyczących określenia roli PML-RAR α , czyli receptora PML-kwasu retinowego α , i nukleoliny w hamowaniu apoptozy za pośrednictwem Fas w komórkach nowotworowych. Wyniki eksperymentów zostały opublikowane w liczących się periodykach medycznych oraz wielokrotnie prezentowane przez Autorkę na konferencjach w USA.

Kolejnym tematem, którym zainteresowała się Habilitantka były eksperymentalne projekty badawcze dotyczące wpływu czynników środowiskowych, takich jak palenie papierosów lub nadmierna przyjmowanie antybiotyków na funkcjonowanie układu immunologicznego ze szczególnym uwzględnieniem chorób zapalnych jelit.

Projekty badawcze realizowane przez Doktor Daniluk w zakresie alergologii i immunologii skupiały się głównie na ocenie klinicznej dzieci z wysokim stężeniem immunoglobuliny E (IgE), ocenie markerów immunologicznych u dzieci z alergią na białka mleka krowiego oraz analizie stężenia witaminy D i antyoksydantów u dzieci z atopowym zapaleniem skóry (azs).

Badania kliniczne w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej dotyczyły eozynofilowego zapalenia przełyku, choroby refluksowej przełyku oraz refluksu dwunastniczo-żołądkowo-przełykowego. Badania w których uczestniczyła Habilitantka dotyczyły również problemów hepatologicznych takich jak niealkoholowa choroba tłuszczowa wątroby (NAFLD) oraz autoimmunizacyjne zapalenie wątroby (AIH).

Wykazane przez Doktor Daniluk osiągnięcia naukowo-badawcze wskazują na szerokie zainteresowania Habilitantki dotyczące zarówno badań eksperymentalnych na modelach zwierzęcych jak i typowych badań klinicznych. Efektem tych badań jest pokaźna liczba publikacji w renomowanych recenzowanych pismach zarówno zagranicznych jak i krajowych, z tego znaczna część w pismach z listy JCR o współczynniku wpływu IF.

Działalność dydaktyczno-organizacyjna

Z racji zatrudnienia w UMB Pani dr Daniluk prowadzi regularne zajęcia dydaktyczne ze studentami. W latach 1999-2000 prowadziła ćwiczenia z przedmiotu

patofizjologia ze studentami III roku Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Białymstoku. Od 2006 roku prowadzi ćwiczenia oraz seminaria, a od 2015 roku wykłady z przedmiotu „pediatria – gastroenterologia” na Wydziale Lekarskim, ze studentami V i VI roku, w tym na Wydziale Nauczania w Języku Angielskim UMB. Prowadzi też zajęcia ze studentami III roku Oddziału Stomatologii UMB (pediatria – gastroenterologia).

W latach 2017-2018 prowadziła wykłady na kursach podyplomowych organizowanych przez CMKP w ramach specjalizacji z pediatrii. W latach 2005-2007 roku prowadziła wykłady i ćwiczenia z przedmiotu Fizjologia człowieka dla studentów I roku kierunku Turystyka i Rekreacja Politechniki Białostockiej. W latach 2014-2017 roku była opiekunem koła naukowego działającego przy Klinice Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii, Żywienia i Alergologii UMB.

Habilitantka jest autorem rozdziału pt. „Bezoary” w podręczniku dydaktycznym dla studentów i lekarzy specjalizujących się w gastroenterologii dziecięcej.

Dr Daniluk prowadzi również indywidualne szkolenia lekarzy i diagnostów laboratoryjnych w zakresie diagnostyki i leczenia pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności w ramach przygotowania do specjalizacji z immunologii.

Była kierownikiem specjalizacji dwóch lekarzy, obecnie ma pod opieką specjalizującego się diagnostę laboratoryjnego.

Regularnie wygłasza wykłady w ramach kursów specjalizacyjnych z pediatrii, alergologii, immunologii klinicznej i laboratoryjnej, neurologii oraz na kursach dla pielęgniarek.

Habilitantka jest promotorem pomocniczym jednej rozprawy doktorskiej.

Doktor Daniluk była członkiem komitetu organizacyjnego XXVI Ogólnopolskiego Kongresu Pediatrów, Białystok-Mikołajki w 1999 roku.

W latach 2016-2020 pełniła funkcje Senatora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Od roku 2020 pełni funkcję Elektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Od 2015 roku jestem członkiem Wydziałowego Zespołu ds. Zapewnienia i Doskonalenia Jakości Kształcenia na Wydziale Lekarskim UMB.

Habilitantka jest aktywnym członkiem Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci oraz Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego. Była członkiem Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej, American Association for Cancer Research oraz European Crohn's and Colitis Organization.

Działalność popularyzatorska

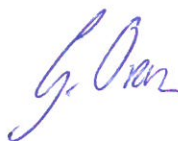
Pani Doktor Daniluk prowadzi także działalność popularyzatorską i społeczną. Wielokrotnie wygłaszała wykłady na krajowych i międzynarodowych spotkaniach towarzystw naukowych. Od 2015 pełnię funkcję Prezesa Oddziału Podlaskiego Polskiego Towarzystwa Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita. Wraz z zarządem Oddziału, jestem współodpowiedzialna za organizowanie cyklicznych Dni Edukacji dotyczących Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelita Oddziału Podlaskiego jak i spotkań okolicznościowych dla pacjentów pediatrycznych.

Podsumowanie

Pani Doktor Urszula Daniluk jest naukowcem i klinicystą. Jest specjalistką w zakresie nieswoistych zapaleń jelit oraz metabolomiki. Posiada bogaty oryginalny dorobek naukowy, który w dużej mierze powstał dzięki współpracy z zagranicznymi i polskimi jednostkami kliniczno-badawczymi. Wskazany przez Nią cykl publikacji pt. „**Nowe nieinwazyjne markery nieswoistych chorób zapalnych jelit u dzieci**” stanowi istotny wkład w rozwój nauk medycznych. Pani Doktor bierze udział w kształceniu młodej kadry, ma również dorobek organizacyjny i popularyzatorski.

W oparciu o przedstawioną mi do oceny dokumentację mogę stwierdzić, że dr n. med. Urszula Daniluk spełnia kryteria ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego zgodnie z warunkami Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2021 poz. 478).

Zgodnie z powyższym zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z wnioskiem o nadanie Pani dr n. med. Urszuli Daniluk stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.



Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Oracz
specjalista chorób dzieci, gastroenterolog
gastroenterolog dziecięcy
6195179

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Oracz

Warszawa, 20.11.2021

Kierownik Katedry Gastroenterologii Dziecięcej CMKP
Kierownik Poradni Gastroenterologicznej IP CZD
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii IP CZD