

UNIwersytet MIKOŁAJA KOPERNIKA W TORUNIU
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Katedra Patofizjologii

Kierownik: prof. dr hab. Ewa Żekanowska

85-094 Bydgoszcz, ul. M. Skłodowskiej- Curie 9

e-mail: zorba@cm.umk.pl

tel. (52) 585-3477

**Recenzja dorobku naukowego w postępowaniu o nadanie
stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki
medyczne doktor nauk medycznych Justynie Dorf,**

zatrudnionej na stanowisku adiunkta w Zakładzie Laboratoryjnej Diagnostyki Klinicznej na
Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Recenzja zlecona uchwałą Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
z dnia 26.10.2023r.

Przedłożona dokumentacja wniosku jest kompletna i obejmuje najważniejsze, podlegające ocenie merytorycznej dokonania składające się na całościowy dorobek Kandydatki tj.: osiągnięcie naukowe zatytułowane „*Homeostaza redoks u pacjentów z rakiem jelita grubego*”, pozostały dorobek naukowy przed i po uzyskaniu stopnia naukowego doktora z analizą naukometryczną, aktywność dydaktyczną w ramach kształcenia przed- i podyplomowego oraz organizacyjną.

Sylwetka zawodowa Kandydatki

Dr n.med. Justyna Dorf (*de domo* Zińczuk) w roku 2012 ukończyła studia na kierunku analityka medyczna na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. W macierzystej uczelni zrealizowała studia doktoranckie, uzyskując stopień doktora nauk medycznych w dyscyplinie medycyna na podstawie rozprawy pt. „*Ocena ekspresji białek regulatorowych cyklu komórkowego w zmianach przedrakowych zewnątrzwydzielniczej części trzustki*”. Promotorem rozprawy był prof. dr hab. Andrzej Kemon. W latach 2015 - 2017 dr Justyna Dorf była zatrudniona na stanowisku technika, a później asystenta w jednostkach UMB. Od roku 2018 pozostaje zatrudniona w Zakładzie Laboratoryjnej Diagnostyki Klinicznej na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej UMB, początkowo na stanowisku asystenta, a obecnie adiunkta w grupie pracowników badawczo - dydaktycznych. W roku 2018 uzyskała tytuł specjalisty w dziedzinie laboratoryjnej diagnostyki medycznej.

Ocena osiągnięcia naukowego zatytułowanego „Homeostaza redoks u pacjentów z rakiem jelita grubego”

Habilitantka wskazała jako osiągnięcie naukowe 4 prace oryginalne opublikowane w latach 2019-2022:

1. **Justyna Zińczuk**, Mateusz Maciejczyk, Konrad Zaręba, Wioletta Romaniuk, Adam Markowski, Bogusław Kędra, Anna Zalewska, Anna Pryczynicz, Joanna Matowicka-Karna, Katarzyna Guzińska-Ustymowicz: *Antioxidant barrier, redox status, and oxidative damage to biomolecules in patients with colorectal cancer. Can malondialdehyde and catalase be markers of colorectal cancer advancement?*

Biomolecules 2019 [MDPI] IF 4,082; punktacja MEiN100 (wskazany udział własny 70%)

2. **Justyna Zińczuk**, Mateusz Maciejczyk, Konrad Zaręba, Anna Pryczynicz, Wioletta Dymicka-Piekarska, Joanna Kamińska, Olga Martyna Koper-Lenkiewicz, Joanna Matowicka-Karna, Bogusław Kędra, Anna Zalewska, Katarzyna Guzińska-Ustymowicz: *Pro-oxidant enzymes, redox balance and oxidative damage to proteins, lipids and DNA in colorectal cancer tissue. Is oxidative stress dependent on tumour budding and inflammatory infiltration?*

Cancers 2020 [MDPI], IF=6,369; punktacja MEiN 140 (wskazany udział własny 65%)

3. **Justyna Zińczuk**, Konrad Zaręba, Joanna Kamińska, Olga Martyna Koper-Lenkiewicz, Wioletta Dymicka-Piekarska, Anna Pryczynicz, Katarzyna Guzińska-Ustymowicz, Bogusław Kędra, Joanna Matowicka-Karna, Małgorzata Żendzian-Piotrowska, Anna Zalewska, Mateusz Maciejczyk: *Association of tumour microenvironment with protein glycooxidation, DNA damage, and nitrosative stress in colorectal cancer.*

Cancer Management and Research 2021 [Dovepress], IF=3,602; punktacja MEiN 140 (wskazany udział własny 60%)

4. **Justyna Dorf**, Konrad Zaręba, Joanna Matowicka-Karna, Anna Pryczynicz, Katarzyna Guzińska-Ustymowicz, Anna Zalewska, Mateusz Maciejczyk: *May the nitrosative and carbonyl stress promote inflammation in patients with colorectal cancer?*

Journal of Inflammation Research 2022 [Dovepress] IF=4,5; punktacja MEiN 140 (wskazany udział własny 80%)

Sumaryczna wartość cyklu wynosi IF=18.954 (punktacja MEiN=520.00), we wszystkich pracach Habilitantka jest pierwszym autorem, zadeklarowany udział własny w zakresie 65-80% polegał, w głównej mierze, na opracowaniu koncepcji badań, zebraniu materiału klinicznego i przeprowadzeniu oznaczeń laboratoryjnych, analizie statystycznej, redakcji manuskryptów, zdobyciu środków finansowych na badania. Współautorzy publikacji złożyli wymagane oświadczenia dołączone do dokumentacji wniosku.

Punktem wyjścia do badań będących podstawą osiągnięcia naukowego był analiza mechanizmów związanych z etiopatogenezą raka jelita grubego i próba uzupełnienia istniejących luk badawczych o ocenę równowagi oksydacyjno-redukcyjnej w powiązaniu z poszukiwaniem użytecznych diagnostycznie parametrów biochemicznych. W kolejnych pracach Autorka oceniała liczne enzymatyczne i nieenzymatyczne wykładniki stresu oksydacyjnego i produkty oksydacyjnych uszkodzeń białek i lipidów w zależności od wybranych cech klinicznych, w tym typu histopatologicznego, stopnia zaawansowania raka i jego lokalizacji. W efekcie finalnym powstał spójny tematycznie cykl prac, które pogłębiają zakres wiedzy na temat roli stresu karbonylowego i nitrozacyjnego w krążeniu ogólnym i na poziomie lokalnym w obrębie guza, z implikacją kliniczną związaną z wykrywaniem i rokowaniem.

W pracy nr 1. Habilitantka przeprowadziła analizę enzymatycznych (SOD, CAT, GPx, GR) i nieenzymatycznych wykładników bariery antyoksydacyjnej (UA, GSH) oraz produktów uszkodzeń oksydacyjnych białek i lipidów (AGE, AOPP, MDA) w grupie 50 chorych ze zdiagnozowanym *de novo* rakiem jelita grubego oraz grupie 40 klinicznie zdrowych osób dobranych pod względem wieku i płci. Na podstawie przeprowadzonych badań, których dokumentacja w publikacji jest szeroka, wyciągnęła wnioski wskazujące na znaczące zaburzenia w zakresie funkcjonowania bariery antyoksydacyjnej u chorych na raka jelita grubego, podkreślając wartość diagnostyczną CAT oraz MDA w kontekście zaawansowania procesu nowotworowego. Konkludując omówienie wyników wnioskiem o możliwości włączenia u tych pacjentów suplementacji antyoksydantami. Z punktu widzenia recenzenta dorobku, uważam że wyciągnięte wnioski są dość śmiało biorąc pod uwagę liczebność przebadanych chorych, a szczególnie kiedy weźmie się pod uwagę wyłonione grupy w zależności od stopnia zaawansowania choroby nowotworowej (wg. TNM odpowiednio: I=11; II=16; III=18;IV=5).

Autorka konsekwentnie zgłębiała mechanizmy związane ze statusem redoks u chorych na raka jelita grubego, analizując w pracy nr 2. parametry stresu oksydacyjnego na poziomie tkankowym. W tym celu poddała analizie homogenaty tkankowe pobrane w trakcie zabiegu operacyjnego z guza oraz dla porównania niezmięnionej nowotworowo tkanki od 29 pacjentów. Parametry stresu oksydacyjnego analizowała w zależności od typu histologicznego, obecności nacieku zapalnego i inwazyjności guza. Uzyskane wyniki na poziomie tkankowym były spójne z wcześniejszymi obserwacjami Habilitantki, potwierdzając tym samym obecność licznych zaburzeń w układzie redoks w patofizjologii raka jelita grubego. Warto odnotować, że w tej publikacji Autorka wyraźnie wskazała na kluczowe ograniczenia badań własnych, co jest istotne w procesie kształtowania i rozwoju kompetencji młodego naukowca.

W pracy nr 3., którą uważam za najciekawszą z cyklu Autorka zajęła się analizą równowagi redoks u chorych na raka jelita grubego w kontekście lokalizacji guza. Przesłanką do wytyczenia sobie takiego celu były dużo wcześniejsze obserwacje, poparte licznymi badaniami klinicznymi, wskazujące na znaczące różnice w biologii raka jelita grubego, zależne od lewo- czy prawostronnej lokalizacji. W tej pracy podobnie jak w publikacji nr 2. analizowano w supernatancie homogenatów tkankowych wykładniki stresu oksydacyjnego i nitrozacyjnego oraz cytotoksyczne produkty uszkodzeń białek i DNA. Rezultaty badań w zakresie zaburzonej homeostazy redoks potwierdziły obserwacje na temat wpływu lokalizacji guza na jego inwazyjność i przebieg kliniczny, wzmacniając pierwotne obserwacje Autorki o użyteczności klinicznej panelu badań redoks.

Praca nr 4. jest dedykowana określeniu relacji pomiędzy stresem nitrozacyjnym, produktami utleniania DNA i białek, a mediatorami zapalenia u chorych na raka jelita grubego. Do badania włączono 55 chorych na raka jelita grubego i 55 osób klinicznie zdrowych (kryteria włączenia zostały w pracy opisane, a moc testu zweryfikowana na poziomie 0,8). Autorka zaobserwowała we krwi obwodowej istotną zależność pomiędzy stężeniem NO oraz jego metabolitów a stężeniem IL-1, IL-6, TNF alfa oraz IL-10, potwierdzając tym samym wpływ zaburzonej homeostazy redoks na generowanie procesu zapalnego i rozwój raka.

Podsumowaniem osiągnięcia jest 11 wniosków końcowych, analogicznych z treścią wniosków w poszczególnych pracach. Z uwag krytycznych wymieniłabym pewną schematyczność, która pojawia się w pracach, jeśli chodzi o wskazywanie ograniczeń zrealizowanych zadań badawczych, zbrakło mi chociażby odniesienia do statusu redoks i zmian zapalnych w kontekście wieku, zarówno w grupie chorych na raka jelita grubego oraz tzw.

grupie kontrolnej jak informuje Autorka dobranej pod względem wieku i płci, były osoby powyżej 60 roku życia. Za dyskusyjny uważam również wniosek o możliwości zastosowania suplementacji antyoksydantami w świetle uzyskanych wyników badań własnych.

Przedstawione prace tworzą bardzo zwarty, monotematyczny cykl. Habilitantka konsekwentnie zgłębiała w nich, opierając się o rozbudowany warsztat metodyczny, rolę stresu oksydacyjnego i nitrozacyjnego w patofizjologii i klinice raka jelita grubego. Udowadniając tym samym umiejętność zaplanowania, zrealizowania i skutecznego opublikowania badań, które wnoszą nowe treści i zachęcają do szerszego wykorzystania wykładników statusu redoks w diagnozowaniu i monitorowaniu chorych na raka jelita grubego.

Ocena całościowa dorobku naukowego

Całkowity dorobek naukowy Habilitantki obejmuje 54 prace, w tym 38 prac oryginalnych o wartości IF=91,637 (MEiN=2874); 10 prac przeglądowych o IF=12,030 (MEiN=337), 6 prac kazuistycznych oraz 78 doniesień konferencyjnych (w tym 35 komunikatów prezentowanych na zjazdach zagranicznych); sumaryczny IF=103,667; liczba cytowań wg Web of Science: *core collection* bez autocytowań 221; *all database* 247 oraz H-index 9; wg Scopus: cytowania 277, H-index 9.

Zdecydowana większość publikacji powstała po uzyskaniu stopnia doktora, to jest po 2016 roku. Wśród głównych kierunków zainteresowań badawczych należy wymienić prace poświęcone równowadze redoks oraz uszkodzeń lipidów, białek i kwasów nukleinowych w przebiegu innych nowotworów, między innymi raka żołądka i trzustki. Te badania habilitantka realizowała we współpracy zarówno z ośrodkami krajowymi jak i zagranicznymi W roku 2022 rozpoczęła współpracę naukową z Croydon University Hospital z Wielkiej Brytanii. Efektem tych działań są, między innymi, opublikowane w roku 2023, dwie prace oryginalne , w których dr Justyna Dorf jest pierwszym autorem (*Frontiers in Oncology* IF=4,700, *Annals of Medicine* IF= 4,400). Kolejnym projektem realizowanym we współpracy międzynarodowej z University of Exeter Medical School z Wielkiej Brytanii są udokumentowane publikacją (*Annals of Medicine* IF=5,348; 2021), badania nad białkami mielinowymi i ich wartością prognostyczną w glejakach mózgu. Bardzo aktualnym kierunkiem aktywności naukowej Habilitantki są prace związane z oceną stresu oksydacyjnego i nitrozacyjnego u chorych na COVID-19 oraz analiza odpowiedzi immunologicznej na szczepienia przeciwko SARS-CoV-2. Wśród jednostek spoza własnej

uczelniami z którymi Habilitantka współpracuje można wymienić Gdański Uniwersytet Medyczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu czy Uniwersytet Warmińsko-Mazurski. Wyniki Jej badań były prezentowane na konferencjach o zasięgu krajowym i światowym. Wielokrotnie Habilitantka była zapraszana do recenzowania publikacji w czasopiśmie z listy JCR, głównie prac bezpośrednio związanych z patofizjologią i diagnostyką biochemiczną nowotworów układu pokarmowego. W podsumowaniu można stwierdzić, że kluczowym wątkiem aktywności publikacyjnej były od początku (rozprawa doktorska) zagadnienia związane z chorobami nowotworowymi układu pokarmowego (rak trzustki, żołądka, jelita grubego), które w miarę rozwoju warsztatu badawczego Habilitantka rozwijała.

Projekty badawcze, współpraca krajowa i zagraniczna, staże naukowe

Dr Justyna Dorf w latach 2014-2022 kierowała (8) lub była współwykonawcą (31) projektów badawczych finansowanych ze środków wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Dwukrotnie aplikowała w konkursach NCN MINIATURA 4 (2020) i 6 (2022), uzyskując w tym drugim finansowanie projektu pt.: *Czy stres oksydacyjny może być czynnikiem warunkującym ciężki przebieg COVID-19 ?*

Habilitantka prowadzi jak wspomniałam wcześniej współpracę z ośrodkami zagranicznymi (*Laboratory of Neuronal Plasticity and Behaviour University of Exeter Medical School* w Wielkiej Brytanii, *Department of Psychiatry and Psychotherapy Universitätsklinikum Erlangen* w Niemczech, *Department of Restorative Dentistry Croydon University Hospital* w Wielkiej Brytanii) jak i krajowymi, czego potwierdzeniem są liczne, wspólne publikacje.

Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej oraz członkiem Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych. W latach 2019-2020 pełniła funkcję redaktora naukowego w czasopiśmie „Współczesna Medycyna Laboratoryjna”.

W autoreferacie nie znalazłam informacji na temat odbytych staży naukowych.

Działalność dydaktyczna, organizacyjna i popularyzatorska

W zakresie kształcenia przeddyplomowego Habilitantka od roku 2018 prowadzi zajęcia dydaktyczne z przedmiotów kierunkowych dla studentów analityki medycznej. Jest opiekunem i recenzentem prac magisterskich, opiekunem praktyk zawodowych w laboratorium oraz opiekunem studenckiego koła naukowego.

W ramach kształcenia młodych kadr, jako czynny diagnosta laboratoryjny, jest zaangażowana w kształcenie specjalizacyjne w dziedzinie laboratoryjnej diagnostyki medycznej, pełni funkcję kierownika specjalizacji (5 diagnostów) oraz opiekuna staży kierunkowych.

Dwukrotnie pełniła funkcję promotora pomocniczego w przygotowaniu rozpraw doktorskich tematycznie związanymi z Jej głównym obszarem działalności naukowej jakim jest biologia nowotworów złośliwych układu pokarmowego.

Habilitantka brała udział w organizacji dwóch konferencji, krajowej i międzynarodowej. Uczestniczy również w działaniach popularyzatorskich, między innymi prowadząc zajęcia dla uczestników Uniwersytetu Zdrowego Seniora oraz w kolejnych edycjach Podlaskiego Festiwalu Nauki i Sztuki.

Ustawicznie podnosi również swoje kompetencje zawodowe biorąc udział w bardzo licznych kursach i szkoleniach.

Nagrody i wyróżnienia

Dr Justyna Dorf trzykrotnie (2019, 2020, 2021) była wyróżniona indywidualnymi nagrodami naukowymi JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Podsumowanie i wniosek końcowy

Na podstawie przeprowadzonej oceny stwierdzam, że przedstawiony cykl 4. publikacji autorstwa Doktor Justyny Dorf spełnia ustawowe wymogi osiągnięcia habilitacyjnego. Jest on tematycznie spójny, nacechowany elementami nowatorskimi w kontekście poznania roli stresu oksydacyjnego i jego konsekwencji w rozwoju raka jelita grubego. Całokształt dorobku naukowego Habilitantki skoncentrowany jest na poszukiwaniu nowych, użytecznych klinicznie parametrów laboratoryjnych spełniających kryteria wiarygodnych biomarkerów stresu oksydacyjnego w wczesnej diagnostyce i rokowaniu nowotworów układu pokarmowego. Habilitantka konsekwentnie rozwijała zapoczątkowany już na etapie rozprawy doktorskiej obszar zainteresowań badawczych, co ma odzwierciedlenie w bogatym i oryginalnym dorobku publikacyjnym. Szczególnie w ostatnich trzech latach poszerzyła swoją aktywność naukową o udział w zespołach badawczych krajowych i zagranicznych. Potwierdzając tym samym umiejętność prowadzenia projektów naukowych w środowisku międzynarodowym.

Z przedstawionej całościowej oceny sylwetki dr Justyny Dorf wynika, że jest Ona dojrzałym i samodzielnym badaczem. Posiada oryginalny i ukierunkowany dorobek naukowy, bogate doświadczenie dydaktyczne oraz organizacyjne, co pozwala mi na stwierdzenie, że Kandydatka spełnia wymagane kryteria w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego (art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. prawo o szkolnictwie wyższym i nauce Dz. U. z 2023r. poz. 742 ze zm.) i przedłożenie Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosku o dopuszczenie dr n.med. Justyny Dorf do dalszych etapów postępowanie w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki medyczne.

Kierownik
Katedry Patofizjologii

prof. dr hab. Ewa Żekałowska