

Prof. dr hab.n.med Marcin Tkaczyk,
Klinika Pediatrii, Immunologii i Nefrologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, ul
Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź; Tel: 42 2711391.

20.04.2024

Ocena dorobku naukowego dr n.med. Lidii Magdaleny Gackowskiej w postępowaniu habilitacyjnym w dziedzinie nauki medyczne i nauk o zdrowiu

Przebieg kariery zawodowej

Doktor nauk medycznych Lidia Gackowska uzyskała dyplom magistra na kierunku analityka medyczna w 2000 roku (Wydział Farmaceutyczny, Akademia Medyczna im. L. Rydygiera w Bydgoszczy). Stopień doktora nauk medycznych uzyskała w 2004 roku na Wydziale Lekarskim, Akademii Medycznej im. L. Rydygiera w Bydgoszczy. na podstawie pracy : „*Działanie immunomodulacyjne różnych szczepów bakterii kwasu mlekowego in vitro na modelu komórek jednojądrzastych krwi obwodowej*”. Rozwój kariery naukowej przebiegał prawidłowo i systematycznie równoległe z rozwojem zawodowym jako diagnosty laboratoryjnego.

W 2016 roku uzyskała tytuł: Specjalista Laboratoryjnej Immunologii Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, nr dokumentu dyplomu: Nr 023/2016.1/6 wydany przez Dyrektora Centrum Egzaminów Medycznych dr hab. n. med. Mariusza Klenckiego (Łódź, 25.05.2016 r.)

Pełniła funkcje adekwatne do rozwoju zawodowego a obecnie kieruje zespołem badawczym.

2000-2004 – uczestnik studiów doktoranckich, Katedra i Zakład Immunologii, Wydział Lekarski, Akademia Medyczna im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

2004-2008 – asystent, Katedra Immunologii, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. L. Rydygier w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

2008 - do chwili obecnej – adiunkt naukowo-dydaktyczny, Katedra Immunologii, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

2011–2020 – p. o. kierownika Pracowni Immunologii Klinicznej i Eksperymentalnej Katedra Immunologii, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

2020 – do chwili obecnej – zleceniobiorca świadczenie zdrowotne w zakresie czynności diagnostyki laboratoryjnego, Klinika Hematologii, Szpital Uniwersytecki nr 2 im. Jana Biziela z siedzibą w Bydgoszczy (diagnostyka cytometryczna)

2023 – do chwili obecnej – p.o. kierownika Katedry Immunologii, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Recenzja w przewodzie habilitacyjnym: L.Gackowska

Główne pole działań naukowych.

Główny kierunek jej działalności naukowej to badania na populacji dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym w zakresie zaburzeń układu odpornościowego. Badania realizowała głównie we współpracy wieloosrodkowej z naukowcami Instytutu Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie z oparciem o finansowanie przez Narodowe Centrum Nauki (KBN). Dokonania te znajdują się w obszarze dziedziny nauki medycznej i nauki o zdrowiu oraz przede wszystkim dyscyplinie nauki medyczne.

Wartość tych obserwacji jest bardzo znacząca, gdyż niewiele zespołów badawczych w świecie zajmuje się powiązaniem układu odpornościowego i nadciśnienia tętniczego pierwotnego i jego powikłań u dzieci. Obserwacje poczynione przez kandydatkę są nielicznymi dotychczas publikowanymi w populacji dziecięcej.

Ocena wartości osiągnięcia naukowego jako wnoszącego istotny wkład w naukę

Tytuł osiągnięcia głównego to „Pierwotne nadciśnienie tętnicze dzieci i młodzieży jako choroba immuno -metaboliczna związana z zaburzeniami nieswoistej i swoistej odpowiedzi immunologicznej”

Dokonanie naukowe będące zbiorem 4 oryginalnych prac naukowych i jednego artykułu poglądowego z elementami cytowania badań własnych, oparty jest na badaniach u dzieci z nadciśnieniem tętniczym w zakresie układu odpornościowego ocenianego nowoczesnymi technikami badawczymi w tym cytometrią przepływową. Zbiór prac jest spójnym dokonaniem naukowym poświęconym tej populacji. Prace opublikowano w recenzowanych czasopiśmie naukowych o łącznej wartości wskaźnika Impact Factor (IF) równym 20,489 i łącznej wartości punktacji MNiSW/MEiN: 85/200 (łącznie 285). Liczba cytowań wynosi odpowiednio: 61 wg bazy Web of Science Core Collection i 70 wg bazy Scopus, wg. stanu na dzień złożenia wniosku.

Wartość cyklu publikacji należy ją określić jako wysoką jak na prezentowaną dziedzinę naukową. Zwraca uwagę fakt, że większość dorobku zawartego w głównym dokonaniu naukowym powstała w wyniku badań na ludziach zbliżona jest najbardziej do dyscypliny nauki medycznej, którą osobiście reprezentuję. Zawarte w nim obserwacje mają oczywiście bardzo duże znaczenie poznawcze prowadzące w przyszłości do możliwości modyfikacji zaleceń co do leczenia dzieci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym.

Szczegółowo analizując poszczególne składowe dokonania należy zauważyć wszechstronność analiz problemu zaburzeń immunologicznych towarzyszących nadciśnieniu pierwotnemu, celny i nowatorski dobór tematów prac oraz istotny udział kandydatki na każdym z etapów ich przygotowania i prezentacji. W 3/5 prac kandydatka jest pierwszym autorem. W pozostałych 2 określa swój udział jako znaczący, co znajduje odzwierciedlenie w załączonych dokumentach i oświadczeniach. Prace powstały w wyniku 2 pozyskanych ze źródeł zewnętrznych projektów grantowych. Zwraca uwagę fakt, że część danych zaprezentowanych w doniesieniach pochodzi z analizy bardzo zbliżonych grup pacjentów, a pokazuje jedynie odrębne analizy materiału biologicznego – różnych komórek układu odpornościowego (pozycja 3 i 4 w zestawieniu). Można więc przyjąć, inaczej niż formułuje to kandydatka, że naukowa wartość jej osiągnięcia opiera się na zestawie 3 opisanych problemów naukowych przedstawionych niezależnie w łącznej liczbie 4 publikacji oryginalnych i jednej przeglądowej z elementami prezentacji własnych badań pilotażowych.

Najważniejsze obserwacje o znaczeniu klinicznym poczynione przez Kandydatkę w artykułach objętych dokonaniem naukowym to:

1. informacja, że w przebiegu nadciśnienia pierwotnego u dzieci obserwuje się szereg nieprawidłowości i odmienności w odpowiedzi składowych układu immunologicznego w porównaniu do dzieci będących w fazie przednadciśnieniowej i dzieci zdrowych.
2. potwierdzenie, że pierwotne nadciśnienie tętnicze u dzieci i młodzieży jest chorobą immuno-metaboliczną, i towarzyszy mu szereg zaburzeń swoistej i nieswoistej odpowiedzi immunologicznej.
3. obserwacja, że stan zapalny nie jest przyczyną, a raczej skutkiem występującego nadciśnienia, a jednym z elementów indukujących jest zaburzona ekspresja receptorów dla adiponektyny neutrofilów. Obserwowana zwiększona ekspresja AdipoR komórek pierwszej linii obrony związana jest z podwyższonym ciśnieniem krwi, ze zwiększonym cIMT u pacjentów i niskim poziomem adiponektyny w surowicy oraz znacząco koreluje ze stadiem zaawansowania choroby.
4. obserwacja, że nadciśnieniu pierwotnemu towarzyszy znaczące zaburzenie funkcji grasicy, co przejawia się znacząco obniżonym odsetkiem limfocytów Th CD4+CD31+ oraz RTEs, ale również obniżonym odsetkiem populacji komórek regulatorowych pochodzenia grasiczego (nTreg oraz RTE Treg).
5. obserwacja, że pierwotne nadciśnienie tętnicze związane jest ze zwiększoną pulą potencjalnie prozapalnych, efektorowych komórek T CD4+ pamięci immunologicznej na obwodzie oraz populacji komórek pamięci immunologicznej Treg (mTreg oraz MN Treg). Powyższe zmiany w dystrybucji komórek limfocytów T i Treg u dzieci z NTP mogą reprezentować defekty w rozwoju komórek zależnych od grasicy, które pojawiają się już na bardzo wczesnym etapie choroby, bądź to one wręcz warunkują występowanie NTP.
6. obserwacja, że pierwotne nadciśnienie tętnicze u dzieci i młodzieży jest związane z charakterystycznymi zmianami fenotypowymi subpopulacji limfocytów T oraz Treg. Jest ono zależne od ograniczonego eksportu RTEs i zwiększonej puli potencjalnie prozapalnych efektorowych komórek T pamięci na obwodzie. Nadmiar tych komórek koreluje z ciężkością choroby wyrażoną jako sztywność tętnic i LVH. 4
7. obserwacja, że w nadciśnieniu pierwotnym stwierdza się znacząco zmniejszony odsetek całkowitych komórek dendrytycznych (zwłaszcza subpopulacji komórek odpowiedzialnych za procesy utrzymujące stan tolerancji immunologicznej: pDCs).

Uzyskane dane, opublikowane w cyklu powyższych prac, stanowią istotny wkład w poznanie relacji pomiędzy układem odpornościowym a nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i jego powikłaniami. Kandydatka postuluje w swoim autoreferacie, że uzyskane obserwacje mogą posłużyć wytyczeniu nowych standardów diagnostyki i monitorowania zaawansowania nadciśnienia tętniczego pierwotnego oraz wskazaniu pola dalszych badań z zastosowaniem leczenia nefarmakologicznego i farmakologicznego i identyfikacji nowych celów molekularnych dla leków hipotensyjnych. Z tym zakresie jednak nie sposób zgodzić się z kandydatką, by oparte jedynie na niezbyt licznych grupach pacjentów badania przekrojowe mogłyby na tym etapie nieść taką wartość aplikacyjną. Tym bardziej nie ma podstaw do stawiania hipotez, by zastosowanie leków modyfikujących hipotensyjnych odpowiedź układu immunologicznego mogłoby wpływać korzystnie lub niekorzystnie na profil kliniczny pacjenta.

W podsumowaniu oceny osiągnięcia naukowego dr n.med. Lidii Gackowskiej stwierdzam, że spełnia kryteria w zakresie osiągnięcia naukowego w dziedzinie nauki medycznej i nauki o zdrowiu.

Szczegółowe omówienie poszczególnych pozycji osiągnięcia naukowego

Pozycja 1. Mieczysław Litwin, Jacek Michałkiewicz, **Lidia Gackowska**. Primary Hypertension in Children and Adolescents is an Immuno-Metabolic Disease with Hemodynamic Consequences. *Curr Hypertens Rep* (2013) 15:331–339. **IF: 3,902, MNiSW: 25, 19 cyt. (Web of Science Core Collection), 22 cyt. (Scopus)**

Zaprezentowany artykuł ma strukturę artykułu poglądowego opartego przede wszystkim na analizie dostępnych danych z piśmiennictwa. Badania własne dotyczące zagadnienia udziału układu odpornościowego zostały w tej pracy przytoczone, ale nie stanowią one głównej istoty artykułu, jedynie jego dopełnienie. Sama autorka opisuje je jako pilotażowe.

Kandydatka pokazała że leukocyty dzieci z nadciśnieniem tętniczym reagowały silniej (co oceniono na podstawie profili ekspresji cytokin) na bodźce limfocytów T, takie jak lipopolisacharyd (LPS), w porównaniu do leukocytów dzieci z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Ponadto dzieci z NTP charakteryzowały się zwiększonym odsetkiem populacji komórek Th17 w porównaniu z dziećmi z prawidłowym ciśnieniem, dopasowanymi wiekiem i wartościami BMI. Dodatkowo odsetek komórek Th17 był znacznie wyższy u tych pacjentów, u których neutrofile nie wykazywały ekspresji receptorów dla adiponektyny typu 1 (AdipoR1). Analiza komórek Treg nie wykazała zależności od ekspresji receptora AdipoR1 neutrofilów. Kandydatka zanotowała też zmiany stężeń wybranych metaloproteinaz w surowicy krwi pacjentów otyłych i z nadciśnieniem. Obserwacje te są argumentem za znaczeniem tkanki tłuszczowej i adipokin w regulację odpowiedzi zapalnej u dzieci z nadciśnieniem tętniczym. Obserwacje te dają walor poznawczy w tej grupie chorych i są spójne kolejnymi pracami kandydatki ale nie mają charakteru aplikacyjnego. Udział Kandydatki w przygotowaniu tego artykułu został oszacowany prawidłowo. Odpowiadała za uzyskane wyniki badań u chorych oraz redakcję artykułu.

Pozycja 2. **Lidia Gackowska**, Mieczysław Litwin, Joanna Trojanek, Andrzej Eljaszewicz, Izabela Kubiszewska, Anna Niemirska, Aldona Wierzbicka, Jacek Michałkiewicz. Expression of Adiponectin Receptors on Peripheral Blood Leukocytes of Hypertensive Children Is Associated with the Severity of Hypertension. *BioMed Research International* (2015) 2015: 1-11. **IF: 2,134, MNiSW: 20, 11 cyt. (Web of Science Core Collection), 13 cyt. (Scopus)**

Druga praca to ocena ekspresji receptorów dla adiponektyny w populacji leukocytów krwi obwodowej (limfocytach, monocytach, neutrofilach) w przebiegu nadciśnienia tętniczego w grupie dzieci i młodzieży z nadciśnieniem pierwotnym. Kandydatka wykazała, że nadekspresja genów dla receptorów dla adiponektyny (AdipoR1 i AdipoR2) w leukocytach dzieci z NTP była związana zarówno z podwyższeniem ciśnienia krwi, jak i zwiększeniem uszkodzeń narządowych TOD. To wyraźnie sugerowało zaangażowanie wrodzonego układu odpornościowego w rozwój i utrzymanie NTP u dzieci i młodzieży. Do badań włączono 57 dzieci/młodzieży (w tym 43 chłopców) w średnim wieku $15,0 \pm 2,6$ lat. Grupę kontrolną stanowiło 19 zdrowych dzieci (w tym 10 chłopców) w średnim wieku $13,9 \pm 3,5$ roku. Czyli wielkość badanych grup spełniała kryteria podstawowe do wnioskowania ale nie była bardzo wysoka, mimo, że nadciśnienie tętnicze u młodzieży nie jest chorobą rzadką.

Ocena ekspresji receptorów powierzchniowych dla adiponektyny wykazała najwyższy poziom markerów w populacji neutrofilów monocytów, a była prawie nieoznaczalna w populacji limfocytów krwi obwodowej. Kandydatka zajęła się także badaniem tego receptora w poszczególnych

populacjach leukocytów oraz korelacji pomiędzy ekspresją receptorów a poziomem mRNA dla receptora AdipoR oraz stężeniami adiponektyny w surowicy. Wykazała związek ekspresji receptora z wybranymi wskaźnikami nadciśnienia w grupie badanej.

Analiza ekspresji AdipoR1 i AdipoR2 metodą cytometrii przepływową pozwoliła nie tylko na precyzyjną ocenę badanych receptorów w poszczególnych populacjach PBL (neutrofilach, monocytach, limfocytach), ale również ukazała heterogenność grupy pacjentów dzieci/młodzieży z NTP. Poziomy ekspresji białka AdipoR w neutrofilach i monocytach były ściśle powiązane ze sobą i całkowitym poziomem ekspresji mRNA receptora AdipoR1 w leukocytach.

Znaczenie poznawcze badań kandydatki oceniam jako wysokie, natomiast jako aplikacyjne niskie i zgodnie z jej zdaniem badanie to stało się podłożem dalszych projektów. Udział Kandydatki oszacowany prawidłowo.

Pozycja 3. **Lidia Gackowska**, Jacek Michałkiewicz, Anna Niemirska, Anna Helmin-Basa, Maciej Kłosowski, Izabela Kubiszewska, Lukasz Obrycki, Mieczysław Szalecki, Aldona Wierzbicka, Zbigniew Kułaga, Malgorzata Wiese, Mieczysław Litwin. Loss of CD31receptor in CD4+ and CD8+ T-cell subsets in children with primary hypertension is associated with hypertension severity and hypertensive target organ damage. *J Hypertens* (2018) 36:2148–2156. **IF: 4,209, MNiSW: 40, 17 cyt. (Web of Science Core Collection), 17 cyt. (Scopus)**

W tej pracy kandydatka zajęła się problemem tolerancji immunologicznej i oceną profilu nabytej odpowiedzi immunologicznej (zwłaszcza dystrybucji populacji i subpopulacji limfocytów T pomocniczych CD4+ oraz cytotoksycznych/supresorowych CD8+) u dzieci chorych na nadciśnienie pierwotne oraz sprawdzenie, czy parametry charakteryzujące uszkodzenie narządowe w grupie pacjentów z nadciśnieniem związane są z nieprawidłowościami w odnowie grasiczozależnych limfocytów T, bądź jedynie skorelowane są z odsetkowym udziałem i aktywnością limfocytów T odpowiedzi wtórnej (limfocytów efektorowych i pamięci immunologicznej). Do tej oceny wykorzystano uznane i rzetelne markery immunologiczne.

Do badania włączono 34 dzieci/młodzież (w tym 29 chłopców) w średnim wieku $14,8 \pm 1,8$ lat, u których wykonano wszystkie badania laboratoryjne pozwalające na zdiagnozowanie NTP oraz 35 dzieci/młodzież (w tym 24 chłopców) grupy kontrolnej, z prawidłowym ciśnieniem krwi, dobranych zarówno pod względem płci, jak i wieku (średnia wieku $14,7 \pm 0,9$ lat). Wielkość grupy oceniam jako dostateczną do wyciągania wniosków poznawczych w badaniach tej kategorii natomiast siła wyników uzyskanych nie jest wysoka.

W badaniu wykazano, że dzieci z nadciśnieniem charakteryzują się znacząco niższym odsetkiem całkowitych limfocytów pochodzenia grasiczego T CD4+CD31+ oraz subpopulacji komórek RTEs, przy jednoczesnym zwiększeniu puli populacji całkowitych limfocytów T CD4+ (CD4+CD31-) oraz subpopulacji komórek dziewiczych indukowanych na obwodzie (CD4+CD45RA+CD31-). W przebiegu nadciśnienia u dzieci zwiększa się pula limfocytów TN ściąganych do obwodowych węzłów chłonnych, a znacząco zmniejsza się pula limfocytów TEMRA. Wszystkie powyższe zmiany dotyczą jedynie populacji limfocytów T pomocniczych CD4+. Badania zależności z parametrami uszkodzeń narządowych wykazały wyraźną dodatnią korelację odsetka komórek indukowanych obwodowo (całkowite CD4+/CD31- oraz dziewicze CD4+/CD45RA+/CD31-), jak również ujemną korelację komórek RTEs CD4+ z masą lewej komory. Dzieci z przerostem lewej komory charakteryzują

się wyraźnie niższym stosunkiem odsetka komórek dziewiczych do komórek pamięci immunologicznej (CD45RA+:CD45RO+) w obrębie populacji limfocytów CD4+ oraz znacząco wyższymi odsetkami populacji całkowitych limfocytów T CD4+ oraz CD8+, nie wykazujących ekspresji receptora CD31 (indukowanych obwodowo). W dokładnych analizach wyników wykazała, że samo nadciśnienie było jedynym i niezależnym parametrem predyktorem dystrybucji badanych populacji i subpopulacji limfocytów T u dzieci badanych.

Wyniki publikowane w tej pracy w mojej ocenie mają charakter wybitnie poznawczy, bez charakteru aplikacyjnego. Chciałbym dodać, że analizując pracę 3 należy zauważyć, że powstała ona w wyniku analiz tożsamej grupy pacjentów z nadciśnieniem co pozycja 4 (patrz omówienie pozycji 4). Udział kandydatki w pracy został oceniony prawidłowo.

Pozycja 4. **Lidia Gackowska**, Jacek Michalkiewicz, Anna Helmin-Basa, Maciej Klosowski, Anna Niemirska, Lukasz Obrycki, Izabela Kubiszewska, Aldona Wierzbicka, Mieczyslaw Litwin.

Regulatory T-cell subset distribution in children with primary hypertension is associated with hypertension severity and hypertensive target organ damage. *J Hypertens* (2020), 38:692-700. IF: 4,844, MEIN: 100, 10 cyt. (Web of Science Core Collection), 13 cyt. (Scopus)

W pracy tej Kandydatka rozszerzyła analizy dystrybucji limfocytów Treg, komórek silnie grasiczozależnych, które są kluczowe w utrzymaniu stanu immunotolerancji. Zastosowała do tego adekwatne i nowoczesne metody diagnostyczne.

Dokonano oceny dystrybucji populacji całkowitych Treg (CD4+CD25highCD127low/-), subpopulacji komórek nTreg (CD4+CD25highCD127low/-CD45RA+) oraz mTreg (CD4+CD25highCD127low/-CD45RA-), ale przede wszystkim rozgraniczenie subpopulacji komórek pochodzenia grasiczego (Treg CD31+) od komórek obwodowych (Treg CD31-), jak również ocena odsetka RTE Treg (CD4+CD25highCD127low/-CD45RA+CD31+) oraz Treg (CD4+CD25highCD127low/-CD45RA+CD31-). Nadzędnym celem badań było jednak ustalenie, czy uszkodzenie narządów docelowych u dzieci z nadciśnieniem pierwotnym jest związane z określonym profilem dystrybucji Treg, odzwierciedlonym przez ich cechy fenotypowe. Do badania włączono 33 dzieci/młodzień (w tym 28 chłopców) w średnim wieku $14,4 \pm 1,9$ lat, u których wykonano wszystkie badania laboratoryjne pozwalające na zdiagnozowanie NTP oraz 35 dzieci/młodzień (w tym 24 chłopców) grupy kontrolnej, z prawidłowym ciśnieniem krwi, dobranych zarówno pod względem płci, jak i wieku (średnia wieku $14,7 \pm 0,9$ lat).

Badania Kandydatki dotyczące dystrybucji populacji Treg wykazały, że dzieci/młodzień z nadciśnieniem pierwotnym charakteryzowała się znacząco niższym odsetkiem całkowitej puli komórek Treg, w tym również subpopulacji komórek nTreg, przy zwiększonym odsetku populacji mTreg. Uzyskane wyniki wskazują, że wzrost ciśnienia krwi, wskaźniki sztywności tętnic i przerost masy lewej komory, obserwowany w przebiegu nadciśnieniem pierwotnym u dzieci są związane ze zmniejszoną dystrybucją komórek regulatorowych Treg, zwłaszcza komórek dziewiczych nTreg, zaangażowanych w pierwotną odpowiedź immunologiczną. Zaburzenie to związane jest głównie z obniżeniem funkcji grasicy, czego odzwierciedleniem jest znacząco obniżony odsetek komórek grasiczopochodnych takich jak Treg CD31+ oraz RTE Treg, komórek o wysokim potencjale supresyjnym.

Kandydatka wykazała, że u dzieci zmniejsza się odsetek komórek Treg o potencjale supresorowym, komórek, które są również niezbędne do stałej odnowy komórek regulatorowych

(nTreg, RTE Treg), a wzrasta znacząco populacja Treg, która z jednej strony może cechować się stałą swoistością w stosunku do neo-antygenów pochodzących z uszkodzeń naczyniowych (mTreg), ale charakteryzuje się również przyspieszonym starzeniem, potencjałem apoptotycznym i prozapalnym.

Analizując pracę 4 należy zauważyć, że powstała ona w wyniku analiz tożsamej grupy pacjentów co pozycja 3. W rzeczywistości 2 tych dwóch pracach pokazano jedno badanie naukowe tylko w 2 aspektach klinicznych. Dlatego też w mojej ocenie ich znaczenie łączę w jedno podsumowanie. Znaczenie uzyskanych wyników jest wybitnie poznawcze, a aplikacyjnie niskie. Udział Kandydatki mimo powyższego oszacowany został prawidłowo.

Pozycja 5. Izabela Kubiszewska, **Lidia Gackowska**, Łukasz Obrycki, Aldona Wierzbicka, Anna Helmin-Basa, Zbigniew Kułaga, Małgorzata Wiese-Szadkowska, Jacek Michałkiewicz, Mieczysław Litwin. Distribution and maturation state of peripheral blood dendritic cells in children with primary hypertension. Hypertension Research (2022), 45:401-413. IF: **5,4**, MEiN: **100**, 4 cyt. (Web of Science Core Collection), 5 cyt. (Scopus)

Analizując pracę 5 należy zauważyć, że dotyczy ona zmian w dystrybucji komórek dendrytycznych będących pomostem między nieswoistą a swoistą odpowiedzią immunologiczną. w której przedstawiam analizę fenotypów i odsetków krążących we krwi obwodowej komórek dendrytycznych u dzieci z nadciśnieniem pierwotnym. Kandydatka pokusiła się o określenie w jakim stopniu dystrybucja tych komórek zależy od trwającego ciśnienia tętniczego i czy w jakikolwiek sposób skorelowana jest z parametrami uszkodzenia narządowego indukowanych nadciśnieniem tętniczym

Badania fenotypu komórek dendrytycznych wykonano metodą wielokolorowej cytometrii przepływowej, dzięki której oceniono odsetek wszystkich analizowanych populacji i subpopulacji komórek dendrytycznych, a także określono średnią gęstość wybranych receptorów powierzchniowych, przedstawionych jako wartość średniej intensywności fluorescencji

Badaniom poddano 30 nastolatków z nadciśnieniem białego fartucha, 25 nastolatków z nadciśnieniem pierwotnym oraz grupę 35 dzieci dobranych pod względem wieku i płci z normotensją. Ponownie grupy badane nie były bardzo liczne ale spełniały podstawowe kryteria do analizy. Zwraca uwagę fakt, niezbyt ścisłego opisanie tych grup w samej pracy jak i w autoreferacie (pominięto opis grupy dzieci z nadciśnieniem a grupa kontrolna różniła się od badanych w zakresie wskaźników BMI).

Zarówno pacjentów z nadciśnieniem białego fartucha, jak i nadciśnieniem pierwotnym charakteryzowała podobna dystrybucja i fenotyp analizowanych populacji i subpopulacji komórek dendrytycznych. W obu grupach badanych zaobserwowano znacząco zmniejszony odsetek tDCs, które cechowały się znamienne wyższą gęstością antygenów HLA-DR na powierzchni w porównaniu do dzieci z grupy kontrolnej. Co ciekawe w obu grupach z nadciśnieniem zaobserwowano znamienne niski odsetek komórek pDCs aktywowanych CD86+, wykazujących jednocześnie znacznie większe ilości badanego receptora. Kandydatka wykazała, że dzieci charakteryzujące się zwiększoną sztywnością naczyń wykazują nieznacznie wyższy odsetek komórek pDC CD83+ (dojrzałych) jednocześnie z większą średnią ilością receptora na powierzchni oraz znamienne niższy odsetek komórek pDC CD86+ (aktywowanych). W populacji komórek mieloidalnych obserwuje się znamienne więcej receptora CD11c na powierzchni komórek mDCs. Dzieci wykazujące wysokie wartości cIMT (kompleks intima media) charakteryzują się jedynie zwiększonym odsetkiem komórek aktywowanych populacji mDCs oraz nieznacznie podwyższonymi wartościami ilości receptora

CD83+ na powierzchni komórek dojrzałych mDCs. Największe zmiany w dystrybucji populacji DCs zaobserwowano u dzieci wykazujących LVH.

Wyniki uzyskane w pracy oceniam wysoko pod względem poznawczym, natomiast w zakresie aplikacyjnym nie mają na razie wysokiej wartości i mogą stanowić zachętę do dalszych badań o tym charakterze. Udział Kandydatki mimo powyższego oszacowany prawidłowo. Jest w niej drugim równoważnym autorem.

Ocena innych osiągnięć w dziedzinie

Jednoznacznie stwierdzam, że Kandydatka **posiada inne osiągnięcia w dziedzinie** udokumentowane doniesieniami zjazdowymi i publikacjami powstałymi w oparciu o badania własne i wieloosrodkowe w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Są to:

1. Badania oceniające mechanizmy nieswoistej i swoistej odpowiedzi immunologicznej w grupie dzieci ze stłuszczeniem wątroby – współpraca z IP Centrum Zdrowia Dziecka
2. Badania wybranych aspektów immunoregulacyjnego działania egzogenego surfaktantu płucnego na modelu leukocytów krwi obwodowej (PBMC) w warunkach *in vitro* oraz wpływu czynników apoptotycznych i mitotycznych (głównie doksorubicyny) na zmiany cytoszkieletu aktynowego i ekspresji kofiliny w linii komórkowej CHO AA8 – współpraca z Uniwersytetem Medycznym w Poznaniu
3. Badania nad działaniem immunomodulacyjnym różnych szczepów bakterii kwasu mlekowego *in vitro* na modelu komórek jednojądrzastych krwi obwodowej – rozprawa doktorska.

Ocena dorobku Kandydatki pod względem mobilności naukowej

Jak wynika z analizy kariery zawodowej kandydatki, pracowała dotychczas w 2 jednostkach naukowo-badawczych: Akademii Medycznej w Bydgoszczy oraz Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu. Oprócz tego aktywnie prowadziła działalność naukowca na szeregu uczelni zagranicznych w formie stażu i stypendiów w:

1. Centro de Lisboa Ocidental Hospitalar, São Francisco Xavier Hospital and Santa Cruz Hospital (Portugalia)
2. Instituto Gulbenkian de Ciencia (IGC) w Lizbonie (Portugalia)
3. ESCCA (European Society for Clinical Cell Analyses)
4. University of Oxford (Wielka Brytania)
5. University College Dublin (Irlandia) oraz University Rochester i ExCyte (Stany Zjednoczone)
6. ISAC (International Society for Advancement of Cytometry)
7. University of Exeter (Wielka Brytania)

Oprócz tego Kandydatka prowadziła wieloletnie badania naukowe z IP Centrum Zdrowia Dziecka – jednym z najlepszych ośrodków badawczo-rozwojowych w kraju. Ponadto współpracowała na terenie Polski z Uniwersytetem Medycznym w Poznaniu i Wielkopolskim Centrum Onkologii oraz Uniwersytetem Medycznym we Wrocławiu

Jednoznacznie stwierdzam, że Kandydatka spełnia kryteria opisane w ustawie o prowadzeniu badań naukowych **w więcej niż jednym ośrodku badawczym**.

Ocena dorobku Kandydatki pod względem istotnej aktywności naukowej

Całkowity i ten pozostający po wyłączeniu głównego dokonania, dorobek naukowy Kandydatki w dziedzinie nauki medycznej i nauki o zdrowiu można ocenić jako znaczący m.in. w oparciu o wartość wskaźnika wpływu i punktację MNiSW. Prace opublikowano w recenzowanych czasopiśmie naukowych o łącznej wartości wskaźnika Impact Factor (IF) równym **111,348** i łącznej wartości **punktacji MNiSW/MEiN: 828/710**. Liczba cytowań wynosi odpowiednio: **547 wg bazy Web of Science Core Collection i indeks Hirsh 16**, wg. stanu na dzień złożenia wniosku.

Prace powstawały we współpracy w kilku zespołach badawczych) oraz pracach własnych – projektach prowadzonych w jednostkach naukowych w Bydgoszczy, Toruniu, Warszawie, Wrocławiu.

Kandydatka uczestniczyła w następujących projektach naukowych finansowanych zarówno ze źródeł zewnętrznych (13 grantów MNiSzW/NCN), jak również źródeł wewnętrznych, w tym jest kierownikiem jednego z nich. W latach 2020-2022 była członkiem wielośrodkowego zespołu badawczego w obszarze „New insight into chronic diseases: from risk factors, through prevention, diagnosis to treatment” w ramach konkursu Inicjatywy Doskonałości - Uczelni Badawczej (IDUB) (załącznik 4, pkt II/15).

Kandydatka była nagradzana za osiągnięcia naukowe, co świadczy o uznaniu dla jej działalności naukowej.

1. Trzykrotnie otrzymała nagrodę zespołową Jego Magnificencji Rektora UMK za osiągnięcia naukowo-badawcze.
2. W roku 2016 została wyróżniona listem gratulacyjnym Ministra Zdrowia i otrzymała tytuł „Specjalista 2016” (załącznik 4, pkt II/17.1.).

Działalność szkoleniowa i dydaktyczna oraz popularyzacja nauki

Kandydatka ma wieloletnie doświadczenie akademickie w prowadzeniu zajęć dydaktycznych dla studentów i pracy jako promotor:

1. Zajęcia dydaktyczne ze studentami CM w Bydgoszczy, UMK w Toruniu
2. Opiekunka 11 oraz recenzentka 3 prac magisterskich wykonanych przez studentów kierunku Farmacja, Analityka Medyczna i Biotechnologia CM UMK. Promotor pomocniczy przewodu doktorskiego mgr Izabeli Kubiszewskiej. Uchwała Nr 167/2014 Rady Wydziału Farmaceutycznego z dnia 9 grudnia 2014 r.

W ramach popularyzowania nauki Kandydatka uczestniczyła w organizacji licznych konferencji, szkoleń i kursów, zarówno międzynarodowych jak i krajowych z zakresu podstaw techniki cytometrii przepływowej, jak i jej zastosowania w diagnostyce i badaniach naukowych. W 2012 roku była członkiem komitetu naukowego II Zjazdu Polskiego Towarzystwa Cytometrii (PTC) w Kazimierzu Dolnym (załącznik 4, pkt II/8.1.) oraz członkiem rady naukowej kwartalnika Polskiego Towarzystwa Cytometrycznego pt. „Cytometria Polska” (załącznik 4, pkt II/12 do wniosku). Od 2015 roku jest wolontariuszem Europejskiego Towarzystwa Klinicznej Analizy Komórki (ESCCA), gdzie odpowiedzialna była za pomoc w organizacji logistycznej konferencji międzynarodowych Organizatorów Głównym (załącznik 4, pkt II/8.2. do wniosku). Od roku 2018 była

głównym współorganizatorem i członkiem komitetu naukowego międzynarodowych spotkań organizowanych w Polsce we współpracy z ExCyte i Uniwersytetem Medycznym we Wrocławiu (załącznik 4, pkt II/8.3.). W ramach swojej działalności promującej naukę zorganizowała 6 konferencji i szkoleń/warsztatów krajowych (załącznik 4, pkt II/8.4. oraz pkt II/8.5.), w tym dwa we współpracy ze Studenckim Towarzystwem Diagnostów Laboratoryjnych CM UMK. 2022 roku była również członkiem komitetu organizacyjnego międzynarodowej konferencji ISAC w Filadelfii, US (załącznik 4, pkt II/8.6. wniosku).

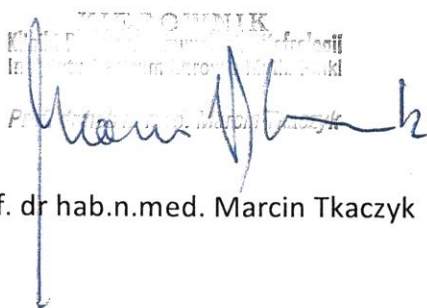
Podsumowanie

Podsumowując ocenę działalności naukowej pod względem istotności i znaczenia dla nauki stwierdzam, że dorobek naukowy dr n.med. Lidii Gackowskiej spełnia w mojej ocenie zapisy art. 219 ust.1 pkt 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (DZ.U z 2018 r poz 1668 z późn. zm).

Jednocześnie stwierdzam, że dorobek naukowy kandydatki mieści się w zakresie dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Biorąc pod uwagę materiał badawczy dotyczący osiągnięcia naukowego, samo osiągnięcie naukowe bliższe jest w mojej ocenie dyscyplinie nauki medyczne niż nauki farmaceutyczne. Decyzję co ostatecznej kwalifikacji oddaję pod rozwagę Komisji Habilitacyjnej i Przewodniczącemu Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne.

Wniosek

Biorąc pod uwagę całą analizę dorobku naukowego przedkładam Przewodniczącemu Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum im. L.Rydygiera, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu **pozytywną opinię ws. nadania dr n.med. Lidii Gackowskiej stopnia doktora habilitowanego.**


Prof. dr hab.n.med. Marcin Tkaczyk