



WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY



ZAKŁAD BIOCHEMII I ŻYWIENIA

Warszawa, 08 maja 2024 r.

Prof. dr hab. n. o zdr. Katarzyna Koziak
Zakład Biochemii i Żywienia
Wydział Nauk o Zdrowiu
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Ocena osiągnięcia naukowego

„Pierwotne nadciśnienie tętnicze dzieci i młodzieży jako choroba immuno-metaboliczna związana z zaburzeniami nieswoistej i swoistej odpowiedzi immunologicznej” oraz dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego

Pani doktor Lidii Gackowskiej

Podstawowe dane o kandydatce i przebieg jej pracy naukowo-zawodowej

Pani Lidia Gackowska jest absolwentką kierunku Analityka Medyczna na Wydziale Farmaceutycznym Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy. Tytuł magistra uzyskała w roku 2000, a cztery lata później na Wydziale Lekarskim tej samej uczelni obroniła rozprawę doktorską na stopień doktora nauk medycznych z zakresu biologii medycznej. Tematem jej pracy wykonanej pod promotorstwem dr hab. Jacka Michałkiewicza było działanie immunomodulacyjne różnych szczepów bakterii kwasu mlekowego *in vitro* na modelu komórek jednojądrzastych krwi obwodowej. Dr Lidia Gackowska jest także specjalistą laboratoryjnej immunologii medycznej - tytuł ten uzyskała w 2016 roku na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku.

ul. Banacha 1 B
02-091 Warszawa
www.wum.edu.pl

katarzyna.koziak@wum.edu.pl

Pani Lidia Gackowska związała się zawodowo z Akademią Medyczną im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy w roku 2000 - rozpoczęła wtedy studia doktoranckie w Katedrze i Zakładzie Immunologii Wydziału Lekarskiego. Po ich ukończeniu, w 2004 roku została asystentem, a od 2008 roku jest adiunktem naukowo-dydaktycznym w Katedrze Immunologii Wydziału Farmaceutycznego tej uczelni. W międzyczasie, w latach 2011-2010 pełniła obowiązki kierownika Pracowni Immunologii Klinicznej i Eksperymentalnej w tej Katedrze, a od 2023 roku pełni obowiązki kierownika Katedry. Jednocześnie od roku 2020 jest zleceniobiorcą świadczenia zdrowotnego w zakresie czynności diagnostyki laboratoryjnej w Klinice Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. Jana Bizuela z siedzibą w Bydgoszczy. W klinice tej Habilitantka odbyła wcześniej (w 2020 roku) dwumiesięczny wolontariat.

Z przedstawionej przez dr Lidię Gackowską dokumentacji wynika, że nie ubiegała się ona uprzednio o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Informacje o ocenianych osiągnięciach naukowych

Przygotowany przez Habilitantkę Autoreferat i załączniki do Wniosku o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego zawierają szczegółowe informacje na temat jej osiągnięć. Przedstawiony do oceny dorobek dr Lidii Gackowskiej obejmuje 45 publikacji w czasopiśmie indeksowanych w bazie Journal Citation Reports o sumarycznym IF 111,348 (998 pkt. MNiSW / MEiN), cztery publikacje bez IF oraz 19 rozdziałów w monografiach. Prace Habilitantki cytowane były 547 razy według bazy Web of Science, z pominięciem autocytowań (580 razy według bazy Scopus, bez autocytowań), a wartość indeksu H według obu baz wynosi 16. Większość prac dr Lidii Gackowskiej opublikowanych zostało po uzyskaniu przez nią stopnia doktora; wcześniej drukiem ukazały się dwie publikacje w czasopiśmie spoza bazy Journal Citation Reports i jeden rozdział w monografii.

Wyniki swoich badań dr Lidia Gackowska prezentowała na wielu konferencjach naukowych (prawie 150). Publikacje i doniesienia konferencyjne powstawały we współpracy z naukowcami z ośrodków polskich i zagranicznych. Dorobek Habilitantki nie budzi zastrzeżeń.

Ocena wskazanego przez kandydatkę osiągnięcia naukowego, czy stanowi ono znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny naukowej

Osiągnięcie naukowe będące podstawą do ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego nosi tytuł: „Pierwotne nadciśnienie tętnicze dzieci i młodzieży jako choroba immuno-metaboliczna związana z zaburzeniami nieswoistej i swoistej odpowiedzi immunologicznej”. Jest to cykl pięciu tematycznie powiązanych ze sobą prac oryginalnych powstałych w latach 2013-2022 o łącznej wartości

bibliometrycznej IF 20,489 (285 punktów MNiSW / MEiN). Wkład dr Lidii Gackowskiej w ich powstanie był dominujący: w najstarszej, otwierającej cykl publikacji jest ona ostatnią autorką, natomiast w pozostałych artykułach autorką pierwszą i /lub korespondującą.

Pierwsza z omawianych prac (*Primary Hypertension in Children and Adolescents is an Immuno-Metabolic Disease with Hemodynamic Consequences*. Curr. Hypertens. Rep., 2013) zawiera wyniki badań dotyczących oceny ogólnego stanu zapalnego i immunosupresji, ale również aktywności tkanki tłuszczowej jako tkanki immunologicznie czynnej u 57 dzieci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Dr Lidia Gackowska wykazała, że istnieje istotny związek między zaburzeniami metabolicznymi, naczyniowymi i immunologicznymi, a wartościami ciśnienia krwi oraz nadciśnieniowym uszkodzeniem narządów docelowych. W kolejnych, prowadzonych przez siebie badaniach Habilitantka skupiła się na poszukiwaniu komórkowego mechanizmu zaburzeń odpowiedzi immunologicznej obserwowanych w przebiegu choroby. I tak, w kolejnej publikacji (*Expression of Adiponectin Receptors on Peripheral Blood Leukocytes of Hypertensive Children Is Associated with the Severity of Hypertension*. BioMed Research International, 2015) poddała ona weryfikacji hipotezę zakładającą, że profil ekspresji receptorów powierzchniowych dla adiponektyny AdipoR1 i AdipoR2 w neutrofilach, monocytach i limfocytach może być skorelowany ze stopniem nadciśnienia tętniczego i z parametrami uszkodzeń narządowych. Materiał zebrany z analizy danych uzyskanych od 57 pacjentów pozwolił na wykazanie, że ze stężeniem adiponektyny w surowicy i z ciężkością nadciśnienia korelowały jedynie poziomy ekspresji receptorów AdipoR1 w neutrofilach. Problemem podjętym przez dr Lidię Gackowską w trzeciej publikacji (*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) była ocena profilu nabytej odpowiedzi immunologicznej. Badania przeprowadzone w grupie 34 dzieci z rozpoznaniem pierwotnym nadciśnieniem tętniczym wykazały m. in., że u tych chorych znacząco niższy jest odsetek limfocytów pochodzenia grasiczego T CD4+CD31+, zwiększa się też u nich pula limfocytów T_N ściąganych do obwodowych węzłów chłonnych, a znacząco zmniejsza się pula limfocytów T_{EMRA}. Ponadto, Habilitantka w swojej pracy ujawniła, że u dzieci z przerostem lewej komory wyraźnie niższy jest stosunek odsetka komórek dziewiczych do komórek pamięci immunologicznej (CD45RA+:CD45RO+) w obrębie populacji limfocytów CD4+, natomiast więcej jest limfocytów T_{EMRA} oraz komórek o potencjale silnie prozapalnym w obrębie analizowanych limfocytów T CD8+ w porównaniu do dzieci, u których nie stwierdzono przerostu lewej komory. Dodatkowo, analiza poziomu cytokin prozapalnych w limfocytach T dziewiczych CD4+/CD45RA+ oraz w komórkach pamięci immunologicznej CD4+/CD45RO+ nie wykazała różnic pomiędzy dziećmi z nadciśnieniem tętniczym a dziećmi grupy kontrolnej, co sugeruje, że stan zapalny nie wpływa na dystrybucję komórek

CD31+/CD31- u chorych. Kontynuacją tych badań jest kolejna praca Habilitantki (*Regulatory T-cell subset distribution in children with primary hypertension is associated with hypertension severity and hypertensive target organ damage*. J. Hypertens., 2020), w której dokonała ona analizy dystrybucji limfocytów Treg u dzieci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym wykazując, że wzrost ciśnienia krwi, wskaźniki sztywności tętnic i przerost masy lewej komory obserwowany w tej grupie chorych związane są ze zmniejszoną dystrybucją komórek regulatorowych Treg, zwłaszcza komórek dziewiczych nTreg, zaangażowanych w pierwotną odpowiedź immunologiczną i zaburzenie to związane jest głównie z obniżeniem funkcji grasicy. Głównym celem badań opisanych w ostatniej, zawartej w cyklu publikacji (*Distribution and maturation state of peripheral blood dendritic cells in children with primary hypertension*. Hypertension Research 2022) była ocena populacji i subpopulacji krążących we krwi obwodowej komórek dendrytycznych. Do badania włączono 55 pacjentów i ujawniono, że w przebiegu choroby znacząco zmniejsza się odsetek komórek dendrytycznych i zaburzenie to dotyka w głównej mierze subpopulacji komórek plazmocytoidalnych warunkujących utrzymanie stanu tolerancji immunologicznej.

Podsumowując, wnioski płynące z podjętych przez Habilitantkę badań są cennym uzupełnieniem wiedzy na temat przyczyn pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dzieci. Dr Lidia Gackowska wykazała, że jest to choroba immuno-metaboliczna, tylko częściowo powiązana z nadwagą i otyłością, a obserwowany w jej przebiegu stan zapalny jest skutkiem nadciśnienia i powiązany jest z zaburzoną ekspresją receptorów dla adiponektyny w neutrofilach. Dodatkowo, Habilitantka dowiodła, że u chorych występuje znaczące zaburzenie funkcji grasicy i jest to pierwsze doniesienie opisujące związek zaburzeń funkcjonowania grasicy z przebiegiem nadciśnienia tętniczego w grupie pacjentów pediatrycznych. Oceniając osiągnięcie Habilitantki należy także zauważyć, że wyniki jej prac dają szansę na zmianę standardów diagnostyki pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży, monitorowania leczenia, a także otwierają drogę do dalszych badań m. in. zmierzających do identyfikacji nowych celów molekularnych dla leków hipotensyjnych.

Informacja o spełnieniu przez kandydata kryterium dotyczącego wykazania się istotną aktywnością naukową

Oprócz pięciu publikacji wskazanych przez dr Lidię Gackowską jako dokonanie naukowe stanowiące podstawę wniosku o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego, jej dorobek naukowy obejmuje także szereg innych osiągnięć Exeter w Wielkiej Brytanii, College Dublin w Irlandii oraz University Rochester i ExCyte w Stanach Zjednoczonych. Współpraca ta zaowocowała nie tylko licznymi publikacjami, ale również podjęciem działań

szkoleniowych m. in. z zakresu obsługi i wykorzystania cytometrii obrazowej czy cytometrii przepływowej z wykorzystaniem spektrometrii mas. Niektóre z wyżej wymienionych aktywności Habilitantki były zainicjowane podczas jej staży zagranicznych. Były to trzy krótkie pobyty w ramach programu ERASMUS Staff Mobility for Training (dwa w Portugalii i jeden we Włoszech) oraz jeden krótki staż na Uniwersytecie w Oksfordzie.

Naukowe osiągnięcia Habilitantki to także efekt jej aktywności w realizacji grantów finansowanych ze środków pozyskiwanych w drodze konkursów. Dotychczas kierowała ona tylko jednym, małym projektem (Grant Debiuty 2, Inicjatywa Doskonałości Uniwersytet Badawczy), natomiast była lub jest obecnie wykonawcą w 13 grantach, a także trzech finansowanych ze środków własnych uczelni.

Bardzo ważnym elementem aktywności zawodowej Habilitantki jest jej praca dydaktyczna. Od roku 2000 prowadzi ona zajęcia ze studentami trzech kierunków na Wydziale Farmaceutycznym Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika i trzech kierunków na Wydziale Lekarskim tej uczelni. Przez kilka lat uczyła też studentów kierunku lekarskiego English Division i studentów z programu Erasmus, a także słuchaczy studiów podyplomowych na kierunku Analityka Medyczna. Dr Lidia Gackowska jest też współtwórcą dwóch autorskich programów zajęć dotyczących immunoprofilaktyki, immunoterapii i immunopatologii skóry. Ponadto, pełniła ona funkcję promotora pomocniczego w jednym przewodzie doktorskim, była opiekunem 11 i recenzentem 3 prac magisterskich wykonanych przez studentów kierunku Farmacja, Analityka Medyczna i Biotechnologia na jej uczelni.

Wśród pozostałych, niemniej istotnych dla środowiska naukowego, dokonań Habilitantki należy wymienić jej osiągnięcia organizacyjne, w tym przede wszystkim stworzenie Pracowni Immunologii Klinicznej i Eksperymentalnej działającej w strukturach Katedry Immunologii Collegium Medicum w Bydgoszczy, w której dr Lidia Gackowska pełniła funkcje kierownika aż do momentu likwidacji pracowni w ramach restrukturyzacji uczelni tj. do roku 2020. Habilitantka wielokrotnie zaangażowana była też w przygotowanie konferencji, szkoleń i kursów z techniki cytometrii przepływowej i jej zastosowania w diagnostyce i badaniach naukowych. Zdobyła też doświadczenia jako recenzent: przede wszystkim w projektach wewnętrznych Uczelni, ale także sporadycznie oceniając projekty dla zagranicznych instytucji finansujących badania naukowe (Medical Research Council w Singapurze) i dla czasopism naukowych.

Specjalną uwagę chciałabym zwrócić na współpracę dr Lidii Gackowskiej z otoczeniem gospodarczym. Jest ona współzałożycielem i współnikiem uczelnianej spółki spin-off „Immbionic-science for health” prowadzącej działalność naukowo-badawczą i edukacyjną. W ramach działalności tej spółki rozpoczęła

współpracę z firmą ABF Pharmaceutical Services GmbH w Wiedniu. W ramach tej współpracy prowadzone są procedury bankowania materiału biologicznego w badaniu klinicznym III fazy prowadzonym dla firmy Janssen Vaccines. Habilitantka od lat utrzymuje kontakty zawodowe także z firmą Sanprobi, a na początku swojej kariery naukowej współpracowała z firmą Trilac. Dodatkowo, przez kilka lat (2011-2020) wykonywała ona badania diagnostyczne dla Szpitala im. A. Jurasza w Bydgoszczy. Były o usługi związane z działalnością Pracowni Immunologii Klinicznej i Eksperymentalnej Katedry Immunologii Collegium Medicum.

świadczących o dużej aktywności naukowej. Jeszcze przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych Habilitantka rozpoczęła badania efektów immunomodulujących bakterii o potencjale probiotycznym. Uzyskane wtedy wyniki zostały włączone do rozprawy doktorskiej, natomiast prowadzony przez dr Lidię Gackowską projekt rozszerzony został o analizy odpowiedzi immunologicznej indukowanej przez bakterie chorobotwórcze zarówno *in vitro*, jak *in vivo* z udziałem pacjentów pediatrycznych. W obszarze zainteresowań Habilitantki pojawiły się także pierwotne i wtórne niedobory immunologiczne, w tym m. in. możliwość immunofenotypowania populacji komórek krwi obwodowej, badania immunologiczne w procesach nowotworowych, a zwłaszcza analiza cytometryczna białek cytoszkieletu, odpowiedź immunologiczna pacjentów dorosłych i pediatrycznych z chorobami sercowo-naczyniowymi, a także procesy aktywnej demetylacji i deaminacji DNA oraz hipoksji u pacjentów z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego. W praktycznie wszystkich wspomnianych wyżej projektach dr Lidia Gackowska wykorzystywała swoje zawodowe przygotowanie do pracy analitycznej opracowując nowoczesne metody badawcze oparte o cytometrię przepływową. Metody te mają szansę stać się w przyszłości podstawą nowych testów diagnostycznych do zastosowania klinicznego.

Na szczególne wyróżnienie zasługuje współpraca Habilitantki z naukowcami w ośrodkach naukowych w Polsce i poza granicami kraju. Wśród polskich instytucji naukowych są to: Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu i Wielkopolskie Centrum Onkologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, natomiast wśród zagranicznych: Centro de Lisboa Ocidental Hospitalar, São Francisco Xavier Hospital and Santa Cruz Hospital oraz Instituto Gulbenkian de Ciencia w Portugalii, University of Oxford i University of

Podsumowując, aktywność naukową dr Lidii Gackowskiej, w tym jej działalność dydaktyczną i organizacyjną oceniam bardzo wysoko.

Podsumowanie recenzji – wniosek końcowy

Pani dr Lidii Gackowskiej przedstawiła wniosek habilitacyjny, którego podstawą jest osiągnięcie naukowe dotyczące pierwotnego nadciśnienia tętnicze dzieci i młodzieży jako choroby immunometabolicznej związanej z zaburzeniami nieswoistej i swoistej odpowiedzi immunologicznej.

Odkrycia Habilitantki, oprócz znaczącej wartości naukowej, mają też wymierną wartość praktyczną, ponieważ stanowią podstawę do wdrożenia nowoczesnej diagnostyki i monitorowania leczenia dzieci i młodzieży z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Wkład własny Habilitantki w powstanie publikacji w ocenianym cyklu był zasadniczy. Dr Lidia Gackowska jest bardzo aktywnym naukowcem i dydaktykiem, sprawnie też funkcjonuje w otoczeniu gospodarczym. Jej dorobek spełnia kryteria określone Ustawą z dn. 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz. U. z 2022 r. poz. 574 ze zm. art. 219 ust. 1 pkt. 2 i 3), dlatego przedkładam Komisji Habilitacyjnej wniosek o dopuszczenie dr Lidii Gackowskiej do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktor habilitowanej w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.