



Lublin, dn. 12 lipca 2024 r.

**RECENZJA W POSTĘPOWANIU W SPRAWIE NADANIA
STOPNIA DOKTORA HABILITOWANEGO
W DZIEDZINIE NAUK MEDYCZNYCH I NAUK O ZDROWIU
W DYSCYPLINIE NAUKI MEDYCZNE
PANI DR N. MED. KINDZE LIS**

1) Przedstawienie podstawowych danych o Habilitantce

Dr n. med. Kinga Lis posiada następujące dyplomy i stopnie naukowe:

- 01.06.2000 tytuł magister analityki medycznej, Akademia Medyczna im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy; prawo Wykonywania Zawodu Diagnosty Laboratoryjnego (PWZDL) nr 791;
- 15.12.2004 stopień doktora nauk medycznych w dziedzinie biologii medycznej, nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu; Tytuł rozprawy: „Ocena stężenia cytokin oraz markerów obrotu kostnego i uszkodzenia chrząstki stawowej w płynie stawowym i surowicy osób ze zmianami zwyrodnieniowymi stawów”, Promotor: prof. dr hab. Grażyna Odrowąż-Sypniewska;
- 06.04.2009 tytuł analityk kliniczny (specjalista I stopnia w dziedzinie analityki klinicznej); egzamin zdany z wyróżnieniem;
- 05.12.2022 tytuł specjalista w dziedzinie Laboratoryjna Immunologia Medyczna; egzamin zdany na ocenę bardzo dobrą.

Na podstawie nadesłanej dokumentacji wnioskuję, że Dr n. med. Kinga Lis dotychczas nie ubiegała się o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Kandydatka dotychczas była zatrudniona / jest zatrudniona w następujących jednostkach na poniższych stanowiskach:

- 01.09.2000 – 30.09.2014: Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu (do listopada 2004 Akademia Medyczna w Bydgoszczy); stanowisko: asystent
- 01.07.2014 – aktualnie: Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych - Pracownia Immunologiczno-Alergologiczna, Szpital Uniwersytecki nr 2 im. Dr Jana Biziela w Bydgoszczy; stanowisko: Koordynator do spraw Pracowni Immunologiczno-Alergologicznej (równoważny funkcji Kierownika Pracowni)



01.02.2016 – aktualnie: Katedra Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, Wydział Lekarski, Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu; stanowisko: adiunkt

2) Przedstawienie informacji o obowiązujących przepisach prawa na dzień wszczęcia postępowania habilitacyjnego, w tym obowiązujących kryteriach oceny

Rada Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, działając na podstawie art. 221 ust. 5 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r., poz. 742, z późn. zm.) oraz § 6 Uchwały Nr 37 Senatu Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu z dnia 26 września 2023 r. w sprawie sposobu postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego na Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu, powołała Uchwałą nr 52/2024 z dnia 13 marca 2024 r. komisję habilitacyjną w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego Dr n. med. Kindze Lis w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Na dzień wszczęcia postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego, obowiązują przepisy Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r., art. 219 ust. 1 pkt. 2 i 3 (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 z późn. zm.), w myśl której:

1. Stopień doktora habilitowanego nadaje się osobie, która:

1) posiada stopień doktora;

2) posiada w dorobku osiągnięcia naukowe albo artystyczne, stanowiące znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny, w tym co najmniej:

a) 1 monografię naukową wydaną przez wydawnictwo, które w roku opublikowania monografii w ostatecznej formie było ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. a, lub

b) 1 cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych, opublikowanych w czasopiśmie naukowych lub w recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych, które w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. b, lub

c) 1 zrealizowane oryginalne osiągnięcie projektowe, konstrukcyjne, technologiczne lub artystyczne;

3) wykazuje się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

2. Osiągnięcie, o którym mowa w ust. 1 pkt 2, może stanowić część pracy zbiorowej, jeżeli opracowanie wydzielonego zagadnienia jest indywidualnym wkładem osoby ubiegającej się o stopień doktora habilitowanego.

3. Obowiązek publikacji nie dotyczy osiągnięć, których przedmiot jest objęty ochroną informacji niejawnych.





3) Przedstawienie informacji o ocenianych osiągnięciach naukowych *Habilitantki*

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe Dr n. med. Kingi Lis stanowi cykl czterech powiązanych tematycznie, oryginalnych artykułów, objętych wspólnym tytułem: „*Przydatność testów hamowania (IT) do badania reaktywności krzyżowej alergenów i diagnostyki uczuleń na alergeny reagujące krzyżowo – z wykorzystaniem własnych modeli eksperymentalnych*”, których sumaryczna wartość wskaźnika Impact Factor - IF (zgodnie z rokiem opublikowania) jest równa **15,198**, natomiast suma punktów (zgodnie z obowiązującym wykazem punktacji czasopism w dniu publikacji artykułu) Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego – MNiSW / Ministerstwa Edukacji i Nauki - MEiN wynosi **350**. W trzech pracach, wchodzących w skład cyklu, Dr n. med. Kinga Lis jest **pierwszym autorem**, natomiast w jednej publikacji jest drugim autorem. Habilitantka załączyła oświadczenia współautorów powyższego cyklu publikacji, które potwierdzają wiodącą rolę Dr n. med. Kingi Lis w powstaniu artykułów.

Poruszony przez Habilitantkę temat badawczy jest niezwykle istotny w aspekcie diagnostycznym i klinicznym, i **bezsprzecznie stanowi znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki medyczne**. Dotyczy bowiem zagadnienia alergicznej reaktywności krzyżowej, która występuje, gdy układ odpornościowy organizmu identyfikuje białka pochodzące z różnych źródeł jako podobne. Przeciwciała specyficzne dla jednego alergenu mogą również rozpoznawać podobne epitopy obecne w innych białkach alergennych. To zjawisko powoduje, iż uczulenie na jeden alergen może, w niektórych przypadkach, wywołać objawy alergiczne po kontakcie z alergenem krzyżowo-reagującym, pochodzącym z innego źródła. Niekiedy reakcje krzyżowe mogą dotyczyć alergenów pochodzących ze źródeł niespokrewnionych. Zjawisko reaktywności krzyżowej może utrudniać diagnostykę, przyczyniając się do otrzymywania w testach laboratoryjnych zarówno wyników fałszywie ujemnych, jak i fałszywie dodatnich. Może również prowadzić do niezgodności pomiędzy wywiadem klinicznym, a wynikami badań dodatkowych. Może być też przyczyną różnych, nieprzewidzianych reakcji alergicznych bez wcześniejszej ekspozycji na dany alergen, lub u osób nieatopowych. Szacowanie prawdopodobieństwa reaktywności krzyżowej alergenów jest zwykle dokonywane na podstawie analizy i dopasowania sekwencji aminokwasów ich epitopów lub oceny podobieństwa konformacji przestrzennej. Wykorzystuje się w tym celu techniki proteomiczne, bioinformatyczne i krystalograficzne. Wiadomym jest jednak, że nawet jeśli identyczność aminokwasów między dwiema porównywanymi strukturami koreluje z prawdopodobieństwem reaktywności krzyżowej, sama identyczność aminokwasów i homologia strukturalna są słabymi predyktorami rzeczywistej reakcji klinicznej. Obserwuje się, że kliniczna manifestacja reaktywności krzyżowej nie zawsze jest proporcjonalna do rzeczywistego podobieństwa strukturalnego białek. Nie zawsze jest również związana z pokrewieństwem filogenetycznym źródeł alergenów. W niektórych przypadkach nie obserwujemy objawów klinicznych proporcjonalnych do istotnego podobieństwa strukturalnego alergenów. Z drugiej strony możliwe jest, że pomimo niewielkiego podobieństwa antygenowego alergenów pochodzących z różnych źródeł, kliniczna manifestacja reaktywności krzyżowej po ekspozycji na te alergeny jest znacząca. Obecnie nie ma jednak wystandaryzowanych metod badania klinicznej reaktywności krzyżowej między alergenami.



W przedstawionym cyklu prac zaproponowano różne, opracowane przez Dr n. med. Kingę Lis, eksperymentalne metody badania reaktywności krzyżowej alergenów w warunkach klinicznych. Metody te mają pomóc w oszacowaniu prawdopodobieństwa wystąpienia alergicznej reakcji krzyżowej oraz wspomóc proces diagnostyczno-terapeutyczny w przypadku alergii, u której podłoża leży uczulenie na alergeny reagujące krzyżowo.

Cykl obejmuje następujące pozycje:

H1. Ukleja-Sokołowska Natalia, **Lis Kinga**, Żbikowska-Gotz Magdalena, Adamczak Rafał, Bartuzi Zbigniew. Analysis of allergen profile in patients sensitized to canine allergen and potential Can f 5 cross-reactivity with human PSA. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2021: Vol. 35, s. 1-10. (IF: 3.298; MNiSW: 70.000);

H2. **Lis Kinga**, Ukleja-Sokołowska Natalia, Adamczak Rafał, Bartuzi Zbigniew. Experimental research models to assess the cross-reactivity between Can f 5 and human PSA: two different perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 : Vol. 23, nr 19, s. 1-17, 11223. (IF: 5.600; MNiSW: 140.000);

H3. **Lis Kinga**, Ukleja-Sokołowska Natalia, Karwowska Kornelia, Wernik Joanna, Pawłowska Małgorzata, Bartuzi Zbigniew. The two-sided experimental model of ImmunoCAP inhibition test as a useful tool for the examination of allergens cross-reactivity on the example of α -Gal and mammalian meat sensitization : a preliminary study. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2023 : Vol. 45, nr 2, s. 1168-1182. (IF: 3.100; MNiSW: 70.000);

H4. **Lis Kinga**, Ukleja-Sokołowska Natalia, Karwowska Kornelia, Wernik Joanna, Pawłowska Małgorzata, Bartuzi Zbigniew. Clinical use of the ImmunoCAP inhibition test in the diagnosis of meat allergy caused by a tick bite in an adult male with no previous atopic history. *Life-Basel* 2023 : Vol. 13, nr 3, s. 1-12, 699. (IF: 3.200; MNiSW: 70.000).

Celem badań, stanowiących podstawę do opracowania cyklu, było zaprojektowanie różnych modeli testów inhibicji z oceną ich przydatności w badaniu reaktywności krzyżowej alergenów w warunkach laboratoryjnych i klinicznych.

Pierwsza z publikacji (**H1**) opisuje test hamowania w fazie stałej (ang. Solid Phase Inhibition Test; SP-IT). Ten model testu hamowania skonstruowano do oceny reaktywności krzyżowej kalikreiny psiej (Can f 5) i kalikreiny ludzkiej (Prostate Specific Antigen, PSA). Szczególnie interesującym aspektem alergii na psa jest możliwa reaktywność krzyżowa z nasieniem ludzkim, w którym występują znaczne ilości antygenu specyficznego dla prostaty (PSA). Celem badania było potwierdzenie reaktywności krzyżowej pomiędzy ludzkim PSA i Can f 5 w badaniu z udziałem kobiet uczulonych na psy. Do badania wybrano 100 kobiet z dodatnim wywiadem w kierunku alergii na sierść psa lub dodatnimi punktowymi testami skórnymi na alergeny psów. Oznaczono poziomy immunoglobuliny E (IgE) specyficznej dla Can f 1, Can f 2, Can f 3, Can f 5. Pacjentki ze zwiększonym stężeniem sIgE Can f 5 zostały wybrane do dalszych badań hamowania przy użyciu testu ELISA na mikropłytkach polistyrenowych, pokrytych ludzkim PSA. W badanej populacji dominowała alergia na Can f 5. We wszystkich analizowanych przypadkach stężenie IgE Can f 5 spadło po inkubacji na płytce ELISA pokrytej ludzkim PSA. Minimalny spadek stężenia wyniósł 10,44%, maksymalny 37,73%, średni spadek 21,6%. Nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu





obecności lub nieobecności alergenowego sIgE Can f 5 w surowicy krwi na występowanie objawów. Badanie Habilitantki potwierdziło umiarkowaną zdolność Can f 5 do reagowania krzyżowego z ludzkim PSA sIgE, co u niektórych kobiet może mieć znaczenie kliniczne. Jednocześnie Dr n. med. Kinga Lis wysunęła wniosek, iż objawy alergii na nasienie męskie nie stanowią typowego obrazu klinicznego alergii na Can f 5.

Druga praca (H2) miała na celu ocenę dwóch modeli eksperymentalnych testów hamowania: w fazie stałej (SP-IT) i w fazie ciekłej (LP-IT), które wydają się być nieocenionym narzędziem oceny potencjalnej reaktywności krzyżowej pomiędzy alergenami w warunkach naturalnych. Jako przykładowy model badawczy, Dr n. med. Kinga Lis wykorzystowała reaktywność krzyżową pomiędzy ludzkim PSA a przeciwciałami IgE anty-Can f 5. Habilitantka wykonała model SP-IT przy użyciu mikroplastyki pokrytej ludzkim PSA. Model LP-IT opierał się na mieszanii surowicy dodatkowo anty-Can f 5 IgE z materiałem zawierającym ludzki PSA. W celu oceny skuteczności hamowania mierzono stężenia IgE i PSA anty-Can f 5 przed i po hamowaniu. Wyniki przeprowadzonych eksperymentów wykazały, że oba zaproponowane modele testów hamowania są skutecznymi narzędziami do badania zależności krzyżowo-reaktywnych między antygenami. W SP-IT stężenie anty-Can f 5 zmniejszyło się o 21,6%, a w LP-IT o 34,51%. Z kolei stężenie PSA w SP-IT spadło o 11,25%, a w LP-IT o 15,49%. Podsumowując, Habilitantka wykazała, że zarówno SP-IT, jak i LP-IT wydają się być skutecznymi narzędziami oceny rzeczywistej reaktywności krzyżowej pomiędzy różnymi alergenami.

W artykule trzecim (H3) Habilitantka wykorzystowała model eksperymentalny w postaci dwustronnego testu hamowania ImmunoCAP (ImmunoCAP-IT), który jest trzyetapową procedurą, zaprojektowaną do oceny reaktywności krzyżowej między alergenami. Jest to test w fazie stałej. W eksperymencie wykorzystano gotowe podłoża celulozowe (tzw. „CAP”), które są składnikami systemu ImmunoCAP. Stanowią one fazę stałą testu, na której przeprowadzone jest wiązanie. CAP są fabrycznie opłaszczane wystandaryzowanymi alergenami. Standardowa metoda ImmunoCAP jest metodą referencyjną w diagnostyce alergii *in vitro*. Zaproponowany model testu inhibicji polega na inkubacji surowicy, zawierającej przeciwciała IgE swoiste dla określonego alergenu, na membranie CAP opłaszczonej innym alergenem. Zakłada się, że jeśli alergen na membranie ma zdolność krzyżowego wiązania przeciwciał IgE swoistych dla innego alergenu, to stężenie tych przeciwciał, w surowicy zebranej po inkubacji na CAP, ulegnie obniżeniu. W celu oceny skuteczności wiązania konieczny jest dwukrotny pomiar stężenia blokowanych przeciwciał – przed inkubacją na CAP i po niej. Skuteczność tego modelu testu inhibicji w badaniu reaktywności krzyżowej alergenów sprawdzono wykorzystując zdolność przeciwciał IgE anty- α -Gal do wiązania alergenów mięsa ssaków. W opisywanej publikacji Dr n. med. Kinga Lis zbadała reaktywność krzyżową α -Gal i alergenów ekstraktu mięsa wołowego. W tej wersji testu sprawdziła zarówno zdolność krzyżowego wiązania przeciwciał IgE anty- α -Gal przez antygeny mięsa wołowego, jak również zdolność wiązania krzyżowego przeciwciał IgE swoistych dla wołowiny, przez α -Gal. Jest to dwustronny model testu hamowania. Habilitantka sprawdziła również, czy alergeny wołowiny i/lub α -Gal mają zdolność do krzyżowego wiązania przeciwciał swoistych dla alergenów mięsa innych ssaków (wieprzowina, baranina, konina, królik). Badaczka założyła, że przeciwciała anty- α -Gal IgE



wiążą alergeny z mięsa ssaków i blokowanie ich znosi tę reaktywność, a zaproponowany przez Nią model testu dwustronnego hamowania na membranach ImmunoCAP pozwolił potwierdzić taką zależność. Doświadczenie przeprowadzono trzykrotnie na materiale biologicznym od osób z różnymi objawami klinicznymi alergii na α -Gal, za każdym razem uzyskując podobne wyniki. Podsumowując, zaproponowany przez Habilitantkę model dwustronnego hamowania na błonach ImmunoCAP wydaje się być atrakcyjnym, prostym narzędziem do bezpośredniego badania alergicznej reaktywności krzyżowej.

Publikacja czwarta (H4) dotyczy dwustronnego, wielopunktowego testu hamowania ImmunoCAP (ImmunoCAP-IT). W tej pracy Dr n. med. Kinga Lis rozszerzyła opisany w publikacji H3 model eksperymentalny o kolejne alergeny mięsa (wieprzowina, królik, baranina, kurczak, indyk) i żelatyny wołowej (test dwustronny, wielopunktowy). Test ten wykorzystano ponadto w zaproponowanym schemacie diagnostyki klinicznej nawracających reakcji anafilaktycznych po spożyciu mięsa u pacjenta bez wcześniejszej historii atopowej. Zaproponowano lokalizację testów hamowania w postępowaniu diagnostycznym. Wyjściowe stężenie przeciwciał IgE anty- α -Gal w surowicy było bardzo wysokie. W surowicy badanej obecne były przeciwciała IgE swoiste dla alergenów mięsa ssaków (wołowina, wieprzowina, baranina, królik). Nie wykryto przeciwciał IgE swoistych dla alergenów mięsa drobiowego (kurczak, indyk) oraz dla żelatyny wołowej. Po teście hamowania na membranach ImmunoCAP opłaszczonych α -Gal stężenie przeciwciał IgE swoistych dla alergenów mięsa ssaków obniżyło się. Największy spadek stężenia dotyczył przeciwciał IgE swoistych dla wołowiny (35,54%), zaś najslabiej blokowana była odpowiedź swoista dla mięsa królika (26,22%). Test nie miał wpływu na stężenie przeciwciał dla mięsa drobiowego oraz żelatyny wołowej, które były niewykrywalne zarówno przed jak i po teście blokowania na membranie opłaszczonej α -Gal. Z drugiej strony, w surowicy poddanej testom hamowania na membranach ImmunoCAP opłaszczonych alergenami mięsa różnych ssaków (wołowina, wieprzowina, baranina, królik) stężenie przeciwciał IgE anty- α -Gal obniżyło się w porównaniu z wartością wyjściową. Przeciwciała IgE swoiste dla α -Gal były najsilniej związane przez białka ekstraktu mięsa wołowego (46,69%), a najslabiej przez białka ekstraktu mięsa królika (12,25%). Blokowanie na membranie opłaszczonej ekstraktem żelatyny wołowej obniżyło stężenie przeciwciał IgE anty- α -Gal jedynie o 2,32%. Nie zaobserwowano, aby białka ekstraktów mięsa drobiowego (kurczaka, indyka) blokowały przeciwciała IgE swoiste dla α -Gal. Z drugiej strony, w surowicy poddanej testom hamowania na membranach ImmunoCAP opłaszczonych alergenami mięsa różnych ssaków (wołowina, wieprzowina, baranina, królik) stężenie przeciwciał IgE anty- α -Gal obniżyło się w porównaniu z wartością wyjściową. Przeciwciała IgE swoiste dla α -Gal były najsilniej związane przez białka ekstraktu mięsa wołowego (46,69%), a najslabiej przez białka ekstraktu mięsa królika (12,25%). Blokowanie na membranie opłaszczonej ekstraktem żelatyny wołowej obniżyło stężenie przeciwciał IgE anty- α -Gal jedynie 2,32%. Nie zaobserwowano, aby białka ekstraktów mięsa drobiowego (kurczaka, indyka) blokowały przeciwciała IgE swoiste dla α -Gal. Wydaje się, że testy hamowania na membranach ImmunoCAP (ImmunoCAP-IT) mogą stać się użytecznym narzędziem w diagnostyce alergii krzyżowych. W opisanej sytuacji klinicznej test ImmunoCAP-IT został z powodzeniem zastosowany w procesie diagnostycznym pacjenta, u którego ostatecznie zdiagnozowano zespół α -Gal, będący skutkiem pierwotnego uczulenia na α -Gal. Opisane w



ramach tej publikacji badanie, w odróżnieniu od eksperymentu 3 (publikacja H3), miało na celu nie tylko skonstruowanie modelu doświadczalnego testu, ale przede wszystkim wskazanie możliwości jego zastosowania w warunkach klinicznych. Dlatego w H4, będącej publikacją oryginalną, szczegółowo opisano doświadczenie, zachowując układ charakterystyczny dla opracowań badawczych. Jednym z głównych walorów tej publikacji, obok dokładnego opisu niestandardowego badania, jest wskazanie optymalnej lokalizacji tego typu testów w procesie diagnostycznym.

Wyniki badań przedstawionych w publikacjach (H1-H4), będących udokumentowaniem głównego osiągnięcia naukowego oraz innych opublikowanych lub opracowywanych do publikacji badań wykonanych przez Dr n. med. Kingę Lis z zastosowaniem różnych modeli testów hamowania sugerują, że zaproponowane testy hamowania mogą być przydatnym narzędziem diagnostycznym, szczególnie w przypadkach uczuleń o niejasnym lub nieoczywistym podłożu, w których alergen sprawczy jest trudny do ustalenia.

Reasumując, z pełnym przekonaniem stwierdzam, że zaplanowane i przeprowadzone badania opisane w publikacjach zgłoszonych jako szczególne osiągnięcie naukowe w postępowaniu habilitacyjnym Dr n. med. Kingi Lis stanowią oryginalny, wartościowy wkład oraz mieszczą się tematycznie w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Pozostałe nurty badawcze Dr n. med. Kingi Lis obejmują następujące zagadnienia:

- Markery degradacji chrząstki stawowej w chorobie zwyrodnieniowej stawów
Cykl poświęcony temu zagadnieniu stanowi 17 prac, w tym 9 publikacji oryginalnych i 8 poglądowych, poruszających problematykę choroby zwyrodnieniowej stawów. Prace poglądowe opisują szczegółowo markery uszkodzenia chrząstki stawowej oraz struktur kostnych budujących staw. Wskazują na możliwość zastosowania tych analitów w diagnostyce chorób zwyrodnieniowych stawów o różnej etiologii. W cyklu poruszono również możliwość zastosowania płynu stawowego jako materiału biologicznego szczególnie przydatnego w diagnostyce zmian zwyrodnieniowych w stawach. Płyn stawowy jako materiał pobrany bezpośrednio z miejsca toczących się, niejednokrotnie ograniczonych do danej jamy stawowej, zmian zwyrodnieniowych może odzwierciedlać lokalne zmiany zapalne oraz degeneracyjne w stawie objętym zwyrodnieniem. Ponieważ staw jest struktura zamknięta, a chrząstka stawowa nie jest ukrwiona, zmiany zachodzące w przestrzeni jamy stawowej mogą nie mieć przełożenia na parametry mierzone w surowicy krwi. W cyklu zawarto również wyniki badań, obejmujące analizę stężenia cytokin oraz różnych markerów uszkodzenia chrząstki stawowej i/lub kości w płynie stawowym w odniesieniu do zmian tożsamyh parametrów w surowicy. Do cyklu włączono również jedną pracę poglądową poświęconą wpływowi naturalnej suplementacji hakoroślą rozesełaną (czarci pazur) na regenerację chrząstki stawowej. Praca jest analizą ówczesnie dostępnych publikacji z tego zakresu. Habilitantka jest pierwszym (2) lub jedynym (15) autorem w tym cyklu publikacji.

- Wpływ fazy przedanalizycznej na wyniki badań laboratoryjnych
Na cykl składa się 6 publikacji poglądowych, których Dr n. med. Kinga Lis jest jedynym (5) lub drugim (1) autorem. Jest on poświęcony niezwykle ważnemu, z punktu widzenia jakości



wyników badań laboratoryjnych tematowi, jakim jest faza przedanalityczna badania laboratoryjnego. Faza przedanalityczna badania stanowi znaczący procent całego procesu badania materiału biologicznego. Jest to proces bardzo mało lub całkowicie nieautomatyzowany, jednocześnie angażujący bardzo dużą grupę różnych pracowników medycznych (jak np. lekarz zlecający badanie, czy personel pielęgniarski pobierający materiał do badań) oraz samego pacjenta. Na jakość wyniku badania laboratoryjnego składa się nie tylko dobór metody czy aparatury badawczej, ale również pobranie i przygotowanie materiału do badań, jego transport i przechowywanie przed wykonaniem procedury analitycznej. Niezwykle istotnym aspektem tej fazy jest także właściwe przygotowanie się pacjenta. Na przygotowanie pacjenta wpływ ma personel medyczny udzielający pacjentowi różnych wskazówek dotyczących tego zagadnienia (zwykle jest to lekarz lub pielęgniarka). Przedstawiony cykl publikacji porusza zarówno aspekty związane z pacjentem i jego przygotowaniem do badania laboratoryjnego, techniką pobrania krwi w kontekście rezultatów badań laboratoryjnych oraz wpływem czasu i warunków przechowywania na wyniki analiz laboratoryjnych wybranych analitów.

- Potencjał alergenowy substancji dodatkowych dodawanych do żywności, leków i kosmetyków

Na cykl prac składa się 14 publikacji poglądowych, których Dr n. med. Kinga Lis jest jedynym (3) lub pierwszym (11) autorem. Prace w całości poświęcone są rzadko poruszanej tematyce ukrytych alergenów pokarmowych. Tematyka ta jest niezwykle istotna ze względu na to, iż współcześnie spożywana żywność jest poddawana różnym procesom przetwarzania, mającym na celu przedłużenie jej trwałości i poprawę walorów organoleptycznych. Przedstawione w cyklu publikacje mają zwrócić uwagę na to, że dodatki do żywności mogą być przyczyną różnego rodzaju nadwrażliwości w tym także ciężkich reakcji alergicznych oraz że warto wziąć taką możliwość pod uwagę w procesie diagnostycznym. Wydaje się to być szczególnie istotne w tych przypadkach, w których czynnik sprawczy, pomimo przeprowadzenia szczegółowej, dostępnej diagnostyki, pozostaje nieokreślony. W szczególności w cyklu skupiono się na dodatkach do żywności, takich jak: barwniki, konserwanty, zagęstniki czy środki teksturujące. W pracach analizowana jest dostępna literatura naukowa, poświęcona tej tematyce, w tym opracowania dotyczące mechanizmów nadwrażliwości na te substancje.

- Techniki analityczne stosowane w przeszłości i obecnie

Na ten cykl publikacji składają się 4 opracowania poglądowe, których Dr n. med. Kinga Lis jest jedynym lub pierwszym autorem. Cykl skupia się na rozwoju i historycznych aspektach diagnostyki laboratoryjnej oraz pokazuje, jak zmieniające się techniki analityczne wpływały na rozwój możliwości diagnostyki laboratoryjnej, zarówno w aspekcie zastosowań laboratoryjnych i klinicznych, jak i zastosowań domowych (jak np. testy do samodiagnostyki i samokontroli) oraz badań laboratoryjnych przyłóżkowych (jak testy z grupy Point of Care; POCT). Cykl ten może być ciekawą i profesjonalną lekturą zarówno dla osób zgłębiających aspekty historii diagnostyki laboratoryjnej, jak i praktycznym podręcznikiem w aspekcie współczesnych technik diagnostycznych, szczególnie w odniesieniu do szczegółowo omówionych technik immunochemicznych.

- Ocena cytokin jako markerów zaburzeń płodności



Na ten cykl prac składają się 4 publikacje (w tym jedna poglądowa oraz 3 oryginalne), które powstały we współpracy Habilitantki z Kliniką Ginekologii i Położnictwa Collegium Medicum w Bydgoszczy, UMK w Toruniu. Nowatorskim aspektem tego cyklu prac jest zastosowanie niekonwencjonalnego materiału do badań laboratoryjnych, jakim jest płyn pęcherzykowy. Płyn ten ułatwia lub wręcz umożliwia komunikację między gametami i wspomaga rozwój w pełni żywotnych zarodków. Dlatego zrozumienie równowagi cytokinowej w płynie pęcherzykowym może być niezwykle istotne w zrozumieniu przyczyn niepowodzeń prokreacyjnych. To z kolei może w przyszłości znaleźć przełożenie na zwiększenie możliwości i większą skuteczność zarówno procesów diagnostycznych, jak i terapeutycznych w przypadkach niepłodności.

- Molekularny/komponentowy profil uczulenia na alergeny krewetek i owoców morza w powiązaniu z uczuleniem na alergeny roztoczy kurzu domowego

Na ten cykl publikacji składa się 6 prac oryginalnych. Założeniem była analiza molekularnego/komponentowego profilu uczulenia na alergeny krewetek i innych owoców morza oraz ich pasożytów u osób wykazujących objawy uczulenia na roztocza kurzu domowego. Jest to unikalny materiał, dający wgląd w charakter uczulenia i ewentualnych reakcji krzyżowych populacji regionu kujawsko-pomorskiego.

- Molekularny/komponentowy profil uczulenia na alergeny zwierząt futerkowych

Na ten cykl publikacji składają się 2 prace oryginalne. Założeniem była analiza molekularnego/komponentowego profilu uczulenia na alergeny zwierząt futerkowych w populacji polskiej z obszaru województwa kujawsko-pomorskiego. Jest to interesujący materiał, dający wgląd w charakter uczulenia na alergeny zwierząt futerkowych, który może pomóc w spersonalizowaniu terapii tej alergii.

- Adipocytokiny w chorobach naczyniowych

Cykl liczy 6 publikacji, które powstały w wyniku współpracy Habilitantki z Katedrą Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych (Wydział Nauk o Zdrowiu) Collegium Medicum w Bydgoszczy, UMK w Toruniu. Założeniem była analiza stężenia adipocytokin u chorych na różnego typu choroby i zaburzenia funkcji naczyń krwionośnych. Za część tego cyklu prac została przyznana Nagroda Zespołowa Rektora UMK (I stopnia).

Dane naukometryczne - dorobek naukowy Dr n. med. Kingi Lis obejmuje:

- przed doktoratem pełnotekstowe prace naukowe o całkowitym IF=1,169 i punktacji MEiN/MNiSW=31;
- po doktoracie pełnotekstowe prace naukowe o całkowitym IF=90,845 i punktacji MEiN/MNiSW=2602, przy czym Dr n. med. Kinga Lis jest jedynym lub pierwszym autorem publikacji o wskaźniku IF=26,700 i punktacji MEiN/MNiSW=973;
- Sumaryczny IF publikacji wynosi **92,014 IF**, a punktacja MNiSW/MEiN: **2633**;
- Liczba cytowań publikacji wnioskodawcy, z oddzielnym uwzględnieniem autocytoowań:
 - łącznie 169 cytowań (137 bez autocytoowań) w bazie Web of Science;
 - łącznie 207 cytowania (172 bez autocytoowań) w bazie Scopus;
- Indeks Hirscha:
 - wynosi 7 na podstawie cytowań w bazie Web of Science;



- wynosi 9 na podstawie cytowań w bazie Scopus.

Należy podkreślić, że Habilitantka publikowała Swoje prace jako współautorka w cenionych i wysoko punktowanych czasopismach, co świadczy o znaczącej wartości przedstawianych tam wyników badań, docenionych przez recenzentów oraz o umiejętności pracy zespołowej. Ranga tych czasopism wskazuje, że prace badawcze prowadzone przez Dr n. med. Kingę Lis są warte zaprezentowania szerokiemu gronu odbiorców.

4) Informacja o wykazywaniu się Habilitantki istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni lub instytucji naukowej, a także o działalności dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzującej naukę

Efektem współpracy z wymienionymi poniżej ośrodkami są publikacje i doniesienia zjazdowe, których Dr n. med. Kinga Lis jest współautorem, wymienione w załączonej przez Habilitantkę bibliografii oraz badania, będące podstawą prac doktorskich i postępowań habilitacyjnych innych naukowców, co świadczy o bogatym warsztacie badawczym Kandydatki i szerokich perspektywach naukowych.

Habilitantka odbyła następujące staże, mające implikacje naukowe:

- 11.10-15.10.2021 – staż w Laboratorium Immunologii Tkankowej, Centrum Medyczne Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN, Instytut Hirszfelda (Wrocław) w celu poszerzenia wiedzy i umiejętności z zakresu immunologii tkankowej i cytotoksyczności komórkowej;
- 27.09-08.10.2021 – staż w Pracowni Biologii Molekularnej, Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny w Bydgoszczy w celu poszerzenia warsztatu badawczego o umiejętność wykonania i interpretacji testów z zakresu diagnostyki molekularnej;
- 01.09-07.09.2021 – staż w Pracowni Mikroskopii Fluorescencyjnej, Immunochemii i Immunopatologii, Laboratorium Analityczne, Kujawsko-Pomorskie Centrum Pulmonologii w Bydgoszczy celem poznania i opanowania przez Habilitantkę techniki mikroskopii fluorescencyjnej z zastosowaniem substratów tkankowych;
- 13.01-24.01.2020 – staż w Pracowni Cytometrii Przepływowej, Zakład Onkologii Klinicznej i Eksperymentalnej, Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii CM UMK celem udoskonalenia warsztatu Habilitantki z zakresu cytometrii przepływowej.

Dr n. med. Kinga Lis **współpracowała lub współpracuje z następującymi międzynarodowymi instytucjami naukowymi:**

- z Zakładem Profilaktyki Wścieklizny i Innych Chorób Zakaźnych Instytutu Pasteura, Nowy Sad, Serbia (Department for Prevention of Rabies and Other Infectious Diseases Pasteur Institute Novi Sad, 21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 1, Serbia)
- z UMR "Biologie moléculaire et Immunologie Parasitaire", ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail), INRAe (INRAe Centre de Jouy-en-Josas), EnvA (École nationale vétérinaire d'Alfort); Université Paris-



Est 22 Rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex, Francja (współpraca wielośrodkowa).

Współpraca z krajowymi instytucjami naukowymi:

- z Uniwersytetem Technologiczno-Przyrodniczym im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich w Bydgoszczy (aktualnie Politechnika Bydgoska); Wydział Hodowli i Biologii Zwierząt; Katedra Genetyki i Podstaw Hodowli Zwierząt;
- z Uniwersytetem Medycznym w Poznaniu; Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii;
- ze Szpitalem Specjalistycznym im. Stanleya Dudricka w Skawinie; Oddział Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej;
- z wieloma jednostkami w ramach macierzystej uczelni (w tym wykazuje się współpracą międzywydziałową).

Współpraca redakcyjna w czasopismach, znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR):

- redakcja numerów specjalnych czasopism, m.in. Current Issues in Molecular Biology, Life, Foods;
- praca w panelu doradczym czasopism, m.in. Current Issues in Molecular Biology, Allergies;
- recenzja 43 prac naukowych

Dr n. med. Kinga Lis **jest aktywnym członkiem towarzystw naukowych:** Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej (PTDL), Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) oraz Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej (PTIDiK).

Udział przy realizacji projektów, pozyskanych w drodze konkursów:

- projekt dydaktyczny nr 2023/ABM/06/00005 pod tytułem: „EDUKACJA MEDYCZNA pracowników ochrony zdrowia - INNOWACYJNE STUDIA PODYPLOMOWE”, realizowany przez Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy (projekt został zgłoszony przez CM UMK i wygrał konkurs ogłoszony przez Agencję Badań Medycznych, jest to grant o wartości niemal 4 milionów złotych); Habilitantka współrealizowała program studiów podyplomowych, pt. "Zasady organizacji i realizacja zadań zespołów interdyscyplinarnych w opiece medycznej", zgłoszony na konkurs organizowany przez Agencję Badań Medycznych nr ABM/2023/6 pt. "Opracowanie i realizacja autorskiego programu studiów podyplomowych z zakresu nauk biomedycznych".

Kandydatka jest doświadczonym dydaktykiem i koordynatorem zajęć ze studentami w macierzystej uczelni. Prowadzi również wykłady i ćwiczenia podczas kursów specjalizacyjnych dla lekarzy i diagnostów laboratoryjnych. Aktywnie popularyzuje naukę,



pisząc teksty i głośząc wykłady popularno-naukowe. Kilukrotnie była organizatorem oraz wykładowcą podczas krajowych konferencji i kongresów naukowych.

Nagrody i wyróżnienia:

- List Gratulacyjny Ministra Zdrowia za wysokie wyniki Państwowego Egzaminu Specjalizacyjnego w roku 2022 (w dziedzinie Laboratoryjna Immunologia Medyczna)
- 2019/2020 – Zespołowa Nagroda Rektora UMK - I stopnia;
- 2011/2012 – Zespołowa Nagroda Rektora UMK - II stopnia;
- 2004/2005 – Zespołowa Nagroda Rektora UMK - II stopnia;
- 2013 – Wyróżnienie za pracę wygłoszoną podczas XV Jubileuszowego Zjazdu Polskiego Towarzystwa Żywnościowego, Dojelitowego i Metabolizmu (PTŻPDiM).

5) Podsumowanie

Obszar działania Habilitantki, zarówno w aspekcie naukowym, jak i praktycznym, wart jest szczególnego podkreślenia. Wobec stale postępującej częstości występowania alergii, istotne staje się wypracowanie takich metod postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, które znacząco poprawią komfort życia pacjenta oraz rokowanie. Ogromnie ważną rolę odgrywają badania podstawowe, eksperymentalne, oparte o wysublimowane techniki analityczne, które stanowią podstawę do dalszych badań o charakterze klinicznym.

Reasumując, po dogłębnej analizie i ocenie całokształtu działalności naukowej, organizacyjnej oraz na polu dydaktycznym, stwierdzam z głębokim przekonaniem, że Dr n. med. Kinga Lis spełnia wymagania określone w ustawie i w pełni zasługuje na stopień naukowy doktora habilitowanego, w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne. Wyrażam jednoznacznie wysoce pozytywną opinię odnośnie spełnienia warunków posiadania znaczącego dorobku naukowego, stanowiącego wkład Habilitantki w rozwój dyscypliny nauki medyczne, zawartych w art. 219 punkt 2b) i 3), 219 Ustawy 2.0 z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz.85), warunkujących uzyskanie stopnia doktora habilitowanego w reprezentowanej przez Dr n. med. Kingę Lis dziedzinie i dyscyplinie. Przedkładając Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu moją całościową jednoznacznie pozytywną recenzję, wnoszę o dopuszczenie Dr n. med. Kingi Lis do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Prof. dr hab. n. med. Ewelina Grywałska
Ewelina Grywałska
specjalista immunologii klinicznej
numer prawa wykonywania zawodu lekarza
-2530302-