

OCENA DOROBKU NAUKOWEGO

w postępowaniu habilitacyjnym dr n. biol. Ewy Stępień

z Katedry i Zakładu Biochemii Klinicznej

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

tytuł osiągnięcia naukowego

„Zastosowanie nowych markerów w synergistycznej diagnostyce chorób układu krążenia”

Komisja w składzie:

Przewodniczący: prof. Andrzej Rynkiewicz, Gdański Uniwersytet Medyczny

Recenzenci:

Prof. Krzysztof Sobolewski, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Dr Hab. Ewa Jankowska, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Prof. Krystyna Sztefko, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Sekretarz: prof. Maria Wróbel, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Członkowie Komisji:

Dr hab. Piotr Jankowski, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Dr hab. Tomasz Francuz, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

po zapoznaniu się z dokumentacją oraz nadesłanymi recenzjami przedstawia opinię dotyczącą osiągnięcia naukowego będącego przedmiotem rozprawy habilitacyjnej, dorobku naukowego oraz innych osiągnięć.

Informacje ogólne - przebieg działalności zawodowej i naukowej

Dr n. biol. Ewa Stępień ukończyła w roku 1992 Wydział Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, specjalność biologia molekularna. Pierwszy stopień naukowy uzyskała broniąc w roku 1992 pracy magisterskiej pt. „Badania nad metodami izolacji i hodowli komórek nerwowych” pod kierunkiem prof. Włodzimierza Korohody w Zakładzie Biologii Komórki UJ. W 1999 roku obroniła pracę doktorską w zakresie biologii pt.: „Czynniki warunkujące ukierunkowany wzrost komórek nerwowych in vitro”, której promotorem był prof. Włodzimierz Korohody, uzyskując stopień doktora nauk

biologicznych. Recenzent Prof. Krzysztof Sobolewski podkreśla, że „rozprawa doktorska była kontynuacją badań związanych z pracą magisterską”.

W latach 1996-1997 dr Ewa Stępień pracowała w Zakładzie Biologii Komórki na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi UJ, w kolejnych latach była asystentem w Laboratorium Klinicznym Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II. W latach 2002-2011 była kierownikiem Samodzielnej Pracowni Biologii Molekularnej i Badań Naukowych tego szpitala. Jednocześnie była asystentem w Zakładzie Kardiochirurgii, Anestezjologii i Kardiologii Eksperymentalnej Instytutu Kardiologii Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum UJ. Od 2011 dr Ewa Stępień do chwili obecnej jest adiunktem w Katedrze Biochemii Klinicznej Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum UJ. Dr Ewa Stępień posiada specjalizacje laboratoryjne w zakresie mikrobiologii i laboratoryjnej genetyki medycznej.

Habilitantka odbyła cztery staże naukowe: 2001 - Imperial College of Science, Technology and Medicine, Londyn, Anglia, opiekun: prof. Mustafa Djamgoz, 2004 - Imperial College of Science, Technology and Medicine, Londyn, Weston Laboratory, Anglia, opiekun: dr Husayin Mehmed, 2009 - Katedra i Zakład Genetyki Klinicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu, opiekun: dr Ryszard Ślęzak, 2011 - CHU de Charleroi, Hôpital A. Vésale, Unité des maladies hémorragiques, Charleroi, Belgia, opiekun: dr Philippe Cauchie.

Dr Ewa Stępień była promotorem 6 prac magisterskich z zakresu biotechnologii, dr hab. Ewa Jankowska podkreśla, że Habilitantka „wspierała pracę studentów medycyny ze Studenckiego Koła Naukowego Kardiochirurgów”. Dr E. Stępień była kierownikiem 2 projektów badawczych oraz wykonawcą lub głównym wykonawcą 12 projektów finansowanych ze środków MNiSW i KBN.

OCENA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

Na rozprawę habilitacyjną stanowiącą osiągnięcie naukowe Habilitantka złożyła 7 prac o łącznym IF = 14.116. Udział dr Ewy Stępień w przedstawionych do oceny publikacjach współautorzy ocenili jako najbardziej istotny i wyrazili zgodę na wykorzystanie tych publikacji w postępowaniu habilitacyjnym. Jak podkreślają recenzenci we wszystkich tych pracach habilitantka jest pierwszym autorem, a prace te stanowią spójną całość tematyczną. Zdaniem dr hab. Ewy Jankowskiej, „list do redakcji zgłoszony jako 7 element cyklu publikacji

nie jest pełnotekstową pracą ani oryginalną ani pogładową i nie powinien stanowić elementu cyklu publikacji”.

Osiągnięcie naukowe habilitantki dotyczy wielomarkerowego podejścia do diagnostyki chorób układu krążenia z zastosowaniem różnych metod analitycznych. Swoją koncepcję diagnostyki synergistycznej i przykłady jej potencjalnego zastosowania w kardiologii zostały przedstawione w rozdziale „*Acceleration of new biomarkers development and discovery in synergistic diagnostics of coronary artery disease*” w podręczniku „*Coronary Angiography – Advances in Noninvasive Imaging Approach for Evaluation of Coronary Artery Disease*” red. Bronisław Blaskot otwierającym wykaz publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe.

Habilitantka jak zaznacza prof. K. Sobolewski „zwróciła uwagę na trzy potencjalnie rozwijające się kierunki diagnostyki laboratoryjnej w różnicowaniu i ocenie ryzyka chorób układu krążenia: ocenę białek związanych z przebudowa kości, mikrocząsteczki jako markery uszkodzenia komórek i ocena przebudowy skrzepu fibrynowego,,

Spośród markerów kardiologicznych jak podkreśla prof. Krystyna Sztefko „najbardziej obszerne opracowania w pracach przedstawionych jako osiągnięcie naukowe dotyczą biomarkerów kostnych, głównie markerów remodelingu kostnego: osteoprotegeryny i osteopontyny, które mogą brać udział w kalcyfikacji tętnic wieńcowych, mikrocząsteczek jako markerów aktywacji i dysfunkcji śródbłonna i markerów związanych z tworzeniem skrzepu”. Wyniki tych badań przedstawione są w trzech publikacjach, jednej pogładowej i dwóch pracach oryginalnych (STĘPIEŃ E. *Osteoprotegerin as a possible novel predictor of cardiovascular dysfunction. Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska. 2012; 1: 82–85. STĘPIEŃ E, Wypasek E, Stopyra K, Konieczńska M, Przybyło M, Pasowicz M. Increased levels of bone remodeling biomarkers (osteoprotegerin and osteopontin) in hypertensive individuals. Clin Biochem. 2011; 44: 826-831. STĘPIEŃ E, Fedak D, Klimeczek P, Wilkosz T, Banyś RP, Starzyk K, Bazanek M, Pasowicz M. Osteoprotegerin, but not osteopontin, as a potential predictor of vascular calcification in normotensive subjects. Hypertens Res. 2012; 35: 531-538). Wyniki tych badań dotyczą głównie pacjentów obciążonych wyjściowo niskim lub co najwyżej umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Szczególnie cennym odkryciem jak zaznacza prof. K. Sztefko było wykazanie w dużej grupie 500 pacjentów, że „osteoprotegeryna może być silnym wskaźnikiem wczesnych stanów zwapnień tętnic wieńcowych u bezobjawowych osób z prawidłowym ciśnieniem krwi”. Dr hab. Ewa*

Jankowska dodaje, że Habilitantka potwierdziła także, że „funkcja nerek jest istotnym czynnikiem wpływającym na nasilenie zwapnień w tętnicach wieńcowych i stężenie osteoprotegeryny”. Prof. Sobolewski konkluduje, że „ocena zawartości osteopontyny i osteoprotegeryny, może być przydatna w diagnostyce i różnicowaniu ryzyka chorób sercowo-naczyniowych na równi z klasycznymi pomiarami laboratoryjnymi, takimi jak pomiary białka C-reaktywnego, glukozy, fibrynogenu, triacylgliceroli czy frakcji lipoprotein LDL i HDL”.

Kolejna publikacja z cyklu (*STĘPIEŃ E, Stankiewicz E, Zalewski J, Godlewski J, Żmudka K, Wybrańska I. Number of microparticles generated during acute myocardial infarction and stable angina correlates with platelet activation. Arch Med Res. 2012; 43: 31-35.*) przedstawia wyniki badań związanych z oceną mikrocząstek – mikropecherzyków uwalnianych z pobudzonych lub uszkodzonych komórek. Prof. K. Sobolewski ocenia, że „osiągnięciem Habilitantki jest wykazanie, że mikrocząsteczki w przebiegu zawału są uwalniane głównie z trombocytów, transportują białka aktywujące zewnątrzpochodną kaskadę krzepnięcia krwi i wywierają wpływ na uwalnianie mikrocząstek z innych komórek”. Prof. K. Sztefko podkreśla wydzźwięk praktyczny tej dobrze zaprojektowanej i wykonanej metodycznie pracy, ponieważ dr Ewa Stępień kończy artykuł sugestią, „iż mikrocząsteczki pochodzące z płytek (CD142-dodatnie) mogą być potencjalnym celem terapeutycznym we wtórnej prewencji chorób naczyniowo-sercowych”. Dr hab. Ewa Jankowska uwypukla fakt, że „po raz pierwszy stwierdzono, że mikrocząsteczki MP u osób w ostrej fazie zawału mięśnia serca mogą być nośnikiem czynników istotnie modyfikujących proces krzepnięcia.

Badania dotyczące kolejnych markerów Habilitantka opublikowała w postaci dwóch listów do redakcji (*STĘPIEŃ E, Kablak-Ziembicka A, Musiałek P, Tylko G, Przewłocki T. Fibrinogen and carotid intima media thickness determine fibrin density in different atherosclerosis extents. Int J Cardiol. 2012; 157: 411-413. STĘPIEŃ E, Kapelak B, Drwiła R, Sadowski J. Single nucleotide polymorphisms may be useful as short-term predictors after coronary artery by-pass grafting surgery: the role of FGB g.4884C>T polymorphism. Kardiologia Pol. 2012; 70: 109-110*).

W pierwszej pracy dr Stępień wykazała, że mimo braku zależności między markerami zapalenia a wartością wskaźnika kompleksu intima-media u chorych z miażdżycą wielopoziomową, istnieje związek ze stopniem zaawansowania miażdżycy i architekturą skrzepu fibrynowego wyrażoną jako gęstość skrzepu i grubość włókien fibrynowych. Praca ta

jest kolejnym przykładem na wykorzystanie diagnostyki synergistycznej do poszukiwania nowych markerów w kardiologii. Ważnym stwierdzeniem w recenzji Prof. Sobolewskiego jest zaznaczenie, że publikacja ta przedstawia możliwości zastosowania technik w skali nano. Natomiast prof. K. Sztefko podkreśla połączenie badań biochemicznych (CRP, fibrynogenu, IL-6, TNF- α) z oceną struktury fibryny przy pomocy elektronowego mikroskopu skaningowego oraz metody kinetycznego pomiaru absorbancji". Dr hab. Ewa Jankowska zaznacza, że mimo braku zależności między markerami zapalenia a grubością kompleksu błony wewnętrznej i środkowej u chorych z miażdżycą wielopoziomową, „istnieje związek ze stopniem zaawansowania miażdżycy i architekturą skrzepu fibrynowego wyrażoną, jako gęstość skrzepu i grubość włókien fibrynowych". Pracą zamykającą cykl publikacji jest list do redakcji Kardiologii Polskiej, w którym Habilitantka wskazuje na zasadność wykonywania oznaczeń polimorfizmów genowych (*FBG g.4884C>T*) w ocenie krótkoterminowego ryzyka powikłań po zabiegach CABG.

Jak podkreślają recenzenci na szczególne uznanie zasługują wyrafinowane laboratoryjne metody badawcze wdrażane przez Habilitantkę, które w połączeniu z obrazowaniem naczyń przyczyniają się do powstania nowej jakości w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego i prognozowania chorób serca i naczyń.

OCENA DOROBKU NAUKOWEGO

Dorobek naukowy dr Ewy Stępień obejmuje 38 prac naukowych opublikowanych w czasopismach z Listy Filadelfijskiej, w tym 29 oryginalnych prac pełnotekstowych (IF 83), 6 opisów przypadków i 3 prace poglądowe. Łączny IF wynosi 105, a suma punktów MNiSW 823. Dr Ewa Stępień jest także współautorką 6 listów do redakcji czasopism z Listy Filadelfijskiej, 2 rozdziałów w podręcznikach oraz 113 komunikatów zjazdowych, z których 53 było prezentowanych na konferencjach międzynarodowych. Współczynnik oddziaływania (h-index) z bazy Web of Science wynosi 11.

Prof. Krystyna Sztefko wyróżnia w dorobku naukowym dr Ewy Stępień trzy nurty badań „1/ dysfunkcji śródbłonna naczyniowego spowodowanej niedotlenieniem i zakażeniami; 2/ markerów chorób serca i naczyń; i 3/ zmian struktury i funkcji skrzepu fibrynowego pod wpływem czynników genetycznych i środowiskowych”.

Dr hab. Ewa Jankowska ocenia, że „główny nurt badań naukowych dr Ewy Stępień po uzyskaniu stopnia doktora był i jest związany z działalnością diagnostyczno-kliniczną w zakresie badań nad patomechanizmami chorób układu krążenia, w tym badań nad dysfunkcją śródbłonna naczyniowego, poszukiwania nowych markerów miażdżycy oraz badań nad wpływem czynników genetycznych i środowiskowych na końcowy etap hemostazy”. Dr hab. Ewa Jankowska podsumowując dorobek naukowy stwierdza „dorobek naukowy dr Ewy Stępień spełnia warunki do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego”.

Prof. Sobolewski zaznacza, że publikacje, które nie są objęte postępowaniem habilitacyjnym „zostały zamieszczone w renomowanych, specjalistycznych czasopismach” i „wnoszą istotne informacje do wiedzy nad rolą śródbłonna naczyniowego w warunkach niedotlenienia i infekcji ... oraz czynników genetycznych i środowiskowych, modulujących skrzep fibrynowy” wyróżniając publikacje „których wyniki mają znaczenie aplikacyjne”.

Prof. Krystyna Sztefko z pełnym przekonaniem stwierdza, że „Habilitantka znakomicie wykorzystuje i łączy wiedzę diagnosty laboratoryjnego z wiedzą kliniczną, a współpraca ze znakomitymi zespołami kardiologów i kardiochirurgów wykształciła naukowca z całkowicie odmiennym spojrzeniem na diagnostykę różnych schorzeń naczyniowo-sercowych”. Prof. Krystyna Sztefko w podsumowaniu dorobku i osiągnięcia naukowego podkreśla, że „synergistyczna diagnostyka chorób układu krążenia to znakomite podejście naukowe i koncepcja posiadająca także dużą wartość praktyczną i społeczną”.

Dr hab. Ewa Jankowska w podsumowaniu pisze „analizując życiorys, przebieg pracy zawodowej oraz dorobek naukowy dr Ewy Stępień zwracają uwagę harmonijny rozwój habilitantki, jasno zdefiniowane zainteresowania badawcze, pasja i pracowitość, umiejętność współpracy z innymi badaczami, także klinicystami” i stwierdza, że „dorobek naukowy dr Ewy Stępień spełnia warunki do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego”.

Prof. Sobolewski uważa, że „aktywność promująca zachowania prozdrowotne zasługuje na szczególne wyróżnienie” a „stworzona przez Habilitantkę synergistyczna koncepcja diagnostyki chorób krążenia powinna być wzorcem, wykorzystywanym w szeroko pojętej diagnostyce medycznej”.

Biorąc pod uwagę pozytywne opinie nadesłane przez recenzentów dotyczące oceny osiągnięcia naukowego będącego podstawą ubiegania się dr. Ewy Stępień o stopień

naukowy doktora habilitowanego oraz całości aktywności naukowej stwierdzamy, iż odpowiadają one w pełni warunkom określonym w odpowiednich artykułach Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011 roku w sprawie kryteriów osoby ubiegającej się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego (Dz. U. Nr 196 poz. 1165). Zatem zwracamy się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie z wnioskiem o dopuszczenie dr Ewy Stępień do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

KIEROWNIK
I Katedry i Kliniki Kardiologii

prof. dr hab. med. Andrzej Rynkiewicz