

Dr hab. n. med. Bohdan Górski

Szczecin 24.03.2018

Katedra Onkologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego

Zakład Genetyki i Patomorfologii PUM

ul. Połabska 4

70-115 Szczecin

Recenzja

osiągnięcia naukowego stanowiącego jednotematyczny

„Cykl publikacji dotyczących molekularnych aspektów działania selenu w organizmie człowieka.”
oraz całokształtu dorobku naukowego, organizacyjnego i dydaktycznego

Dr n. med. Ewy Jabłońskiej

w postępowaniu habilitacyjnym w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna
Instytutu Medycyny Pracy im. prof. dra med. Jerzego Nofera w Łodzi

Recenzję dorobku naukowego, organizacyjnego i dydaktycznego Dr n. med. Ewy Jabłońskiej opieram na dostarczonej następującej dokumentacji:

- Autoreferat Habilitantki w języku polskim i angielski
- Wykaz opublikowanych prac naukowych wchodzących w skład osiągnięcia naukowego stanowiących jednotematyczny cykl publikacji oraz wykaz pozostałych prac naukowych, z określeniem % udziału Habilitantki oraz oświadczenia współautorów publikacji
- Analiza bibliometryczna
- Dorobek dydaktyczny, popularyzatorski oraz współpraca międzynarodowa

Dr n. med. Ewa Jabłońska urodziła się 13 października 1980 roku w Łodzi.

W 2004 ukończyła studia na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi na Wydziale Zdrowia Publicznego uzyskując tytuł magistra.

W 2006 roku ukończyła Politechnikę Łódzką uzyskując tytuł inżyniera biotechnologii Wydziału Biotechnologii i Nauk o Żywności.

W 2010 uzyskała tytuł doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej Instytutu Medycyny Pracy im. Prof. dra med. J. Nofera w Łodzi za rozprawę pt: „Wpływ polimorfizmu genetycznego selenobiałek i statusu selenowego na ryzyko zachorowania na raka płuca”, w 2011 roku praca otrzymała nagrodę Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego .

W latach 2004-2011 pracowała jako asystent w Zakładzie Toksykologii i Kancerogenezy Instytutu Medycyny Pracy im. Prof. dra med. J. Nofera w Łodzi, następnie w latach 2011-2016 na stanowisku adiunkta tutejszego Instytutu. Od roku 2017 podjęła pracę na stanowisku asystenta w Zakładzie Genetyki Molekularnej i Epigenetyki Instytutu Medycyny Pracy im. Prof. dra med. J. Nofera w Łodzi.

Od początku swojej pracy w Instytucie Dr Jabłońska interesuje się molekularnymi aspektami działania selenu w organizmie człowieka.

Ocena dorobku naukowo-dydaktycznego i organizacyjnego

W skład dorobku naukowego Doktor Ewy Jabłońskiej wchodzi 24 oryginalne prace naukowe z czego 21 prac zostało opublikowane w czasopiśmie znajdujących się na liście JCR. Ich sumaryczny współczynnik oddziaływania $IF= 54,872$, a łączna liczba punktów KBN/MNiSW=586, oraz 6 prac poglądowych z czego 4 posiadają $IF=16,189$; KBN/MNiSW=140. Łączna liczba cytowań tych publikacji Web of Science wynosi 264, a współczynnik Hirscha= 10.

Habilitantka czynnie uczestniczyła w międzynarodowych (39) i krajowych (24) zjazdach i konferencjach naukowych o czym świadczy liczba prezentowanych doniesień (przed doktoratem 33 i po doktoracie 30), w tym 14 wystąpień ustnych. Wygłaszała referaty na konferencjach międzynarodowych min. we Włoszech w 2008, 2015, 2017 roku oraz 2010 roku w Chinach. Wielokrotnie była recenzentem prac publikowanych w czasopiśmie naukowych o międzynarodowym zasięgu.

Habilitantka brała udział w 26 projektach badawczych z czego 8 było finansowanych ze środków krajowych, 3 projektach zagranicznych i 11 realizowanych w ramach działalności statusowej, z czego w 7 jako kierownik, w tym w 2 grantach NCN.

Brała udział w konsorcjum „Environmental Cancer Risk, Nutrition and Individual Susceptibility (ECNIS)”.

W 2016 roku brała udział w warsztatach Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego z cyklu Nowe Trendy w Toksykologii „Genetyczne i środowiskowe uwarunkowania zdrowia - biomarkery narażenia, efektu i wrażliwości”.

Doktor Ewa Jabłońska jest członkiem Italian Association For Study Of Trace Elements In Living Organism (A.I.S.E.T.O.V.) oraz Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego. W ramach tej działalności od 2017 roku pełni funkcję sekretarza Łódzkiego Oddziału PTToks. W trakcie swojej pracy w Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi kandydatka aktywnie uczestniczy w pracy dydaktycznej poprzez prowadzenie wykładów, seminariów jak również poprzez opiekę nad studentami i stażystami odbywającymi praktyk w IMP.

Angażuje się również w popularyzację nauki poprzez wideo relacje w TVP Łódź i prowadzenie `fanpage` o tematyce naukowej na portalu społecznościowym.

Powyższe dane pozwalają ocenić wysoko dorobek naukowy kandydatki tym samym spełniając wymogi stawiane kandydatom ubiegającym się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Recenzja osiągnięcia naukowego

Przedmiotem oceny jest osiągnięcie naukowe stanowiące jednotematyczny cykl publikacji pt. „**Cykl publikacji dotyczących molekularnych aspektów działania selenu w organizmie człowieka**” co jest zgodne z art.16 ust.2 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz.595 ze zm.) oraz Rozporządzeniem Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011 r. w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego (Dz.U. nr 196, poz. 1165).

Jako osiągnięcie naukowe stanowiące jednotematyczny cykl publikacji, Dr n. med. Ewa Jabłońska wskazała 8 prac (6 prac oryginalnych i 2 prace poglądowe), których łączny IF=28,241 a punktacja MNiSW=255. Prace powstały w latach 2013-2017.

1. **Jablonska E**, Gromadzinska J, Klos A, Bertrandt J, Skibniewska K, Darago A, Wasowicz W. Selenium, zinc and copper in the Polish diet. *Journal of Food Composition and Analysis* 31: 259-265, 2013. **IF=2,259; MNiSW=35**
2. **Jablonska E**, Gromadzinska J, Peplonska B, Fendler W, Reszka E, Krol MB, Wieczorek E, Bukowska A, Gresner P, Galicki M, Zambrano Quispe O, Morawiec Z, Wasowicz W. Lipid peroxidation and glutathione peroxidase activity relationship in breast cancer depends on functional polymorphism of *GPXI*. *BMC Cancer* 15:657, 2015. **IF=3,265; MNiSW=30**
3. **Jablonska E**, Vinceti M. Selenium and human health: witnessing a Copernican revolution? *Journal of Environmental Science and Health, Part C. Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews* 33:328-368, 2015. **IF=3,667; MNiSW=40**
4. Reszka E, Wieczorek E, **Jablonska E**, Janasik B, Fendler W, Wasowicz W. Association between plasma selenium level and NRF2 target genes expression in humans. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 30:102-106, 2015. **IF=2,550; MNiSW=20**
5. **Jablonska E**, Raimondi S, Gromadzinska J, Reszka E, Wieczorek E, Krol MB, Smok-Pieniazek A, Nocun M, Stepnik M, Socha K, Borawska MH, Wasowicz W. DNA damage and oxidative stress response to selenium yeast in the non-smoking individuals: a short-term supplementation trial with respect to *GPXI* and *SEPP1* polymorphism. *European Journal of Nutrition* 55: 2469-2484 2016. **IF=4,370; MNiSW=30**
6. **Jablonska E**, Reszka E, Gromadzinska J, Wieczorek E, Krol MB, Raimondi S, Socha K, Borawska MH, Wasowicz W. The effect of selenium supplementation on glucose homeostasis and expression of genes related to glucose metabolism. *Nutrients* 8:772, 2016. **IF=3,550; MNiSW=35**
7. **Jablonska E**, Socha K, Reszka E, Wieczorek E, Skokowski J, Kalinowski L, Fendler W, Seroczynska B, Wozniak M, Borawska MH, Wasowicz W. Cadmium, arsenic, selenium and iron - implications for tumor progression in breast cancer. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 53:151-157, 2017. **IF=2,313; MNiSW=25**

8. **Jablonska E**, Reszka E. Selenium and Epigenetics in Cancer - Focus on DNA Methylation. *Advances in Cancer Research* 136: 193-234, 2017. **IF=6,267;**
MNiSW=40

Zostały załączone wymagane oświadczenia współautorów jednoznacznie potwierdzające wiodącą rolę Habilitantki na wszystkich etapach. Brała udział w planowaniu doświadczeń, optymalizowała metody badawcze oraz samodzielnie wykonywała doświadczenia, których wyniki prezentuje w pracach, przeprowadzała również analizy statystyczne i przygotowywała manuskrypty.

Pani Ewa Jabłońska jest pierwszym autorem 7 z 8 prezentowanych prac, w przypadku pracy 4 dr Jabłońska jest współautorem przy czym jej udokumentowany udział w publikacji wynosi 50 %. Tematyka wszystkich 8 prac należy do zakresu tematycznego określonego w tytule osiągnięcia, tytuł cyklu jest zatem uzasadniony.

Selen jest pierwiastkiem śladowym występującym w organizmie w formie selenocysteiny stanowiącej element strukturalny selenobiałek biorących udział w kluczowych procesach komórkowych. W sekwencji genów kodujących selenobiałka zidentyfikowano liczne polimorfizmy których nosicielstwo wiązać się może z ryzykiem występowania chorób w tym nowotworów złośliwych u ludzi. Powyższe zmiany sekwencji DNA mogą mieć również potencjalny wpływ na efekty molekularne związane z suplementacją selenem. Selen może wchodzić w interakcje z metalami ciężkimi takimi jak kadm czy arsen wykazując działanie ochronne przed ich efektami toksycznymi. Efekty biologiczne selenu zależą nie tylko od jego stężenia ale i od formy chemicznej w jakiej jest przyjmowany. Pomimo obiegowym opiniom o przeciwnowotworowym działaniu selenu wciąż nie są znane dokładne mechanizmy jego funkcjonowania w organizmie człowieka. Cykl ośmiu prac stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego habilitantki, dotyczy molekularnych aspektów działania Se w organizmie człowieka. W skład osiągnięcia wchodzi 6 prac badawczych oraz dwie prace poglądowe w których autorka przedstawia podsumowanie dotychczasowej wiedzy na temat funkcjonowania selenu w organizmie człowieka oraz jego związku z epigenetycznym mechanizmem regulacji ekspresji genów (prace nr 3 i 8).

Przedmiotem pierwszej pracy (publikacja nr 1) badawczej habilitantki było określenie ilości selenu, cynku oraz miedzi pobieranych wraz z dietą w Polsce. Analizą zawartości powyższych mikroelementów poddano 500 codziennych racji żywieniowych oraz określono ich zawartość w poszczególnych produktach żywnościowych. Zawartość selenu analizowano z użyciem pomiaru fluorescencji produktu kompleksowania Se^{4+} z 2,3-diaminonaftalenem, zaś zawartość cynku i miedzi w badanych produktach oznaczano techniką absorpcyjnej spektrometrii atomowej. Dzielne pobranie selenu, cynku i miedzi z dietą oszacowano łącząc powyższe dane z wynikami ankiet żywieniowych zebranych w trakcie prezentowanych badań. Habilitantka stwierdziła niższe od zalecanego dziennie pobranie selenu wraz z dietą w badanych grupach. W przypadku miedzi dziennie pobranie było 27% większe od zalecanego, dla cynku w przypadku mężczyzn było mniejsze o 9% od zalecanego, zaś u kobiet o 27% większe od zalecanego. Badania umożliwiły również określenie grup produktów

żywnościowych które są głównym dostarczycielem selenu, cynku oraz miedzi w diecie mieszkańców Polski.

Kolejna praca (publikacja nr 2) autorki ogniskuje się na roli selenu oraz polimorfizmu genetycznego selenobiałek w patogenezie raka piersi. Badaniem objęto materiał biologiczny pobrany od 136 pacjentek z rakiem piersi oraz 183 zdrowych kobiet stanowiących grupę kontrolną. Badania molekularne objęły analizę polimorfizmów pięciu genów *GPX1* (rs1050450), *GPX4*(rs713041), *SOD2* (rs4880), *SEPP1* (rs3877899) oraz *SEP15* (rs5859). Ponadto autorka przeprowadziła w badanych próbkach analizę statusu selenowym oraz markerów stresu oksydacyjnego. Autorka wykazała wpływ badanego polimorfizmu genu *GPX1* na aktywność kodowanego przez ten gen enzymu. Badany polimorfizm istotnie wpływał na korelacje pomiędzy aktywnością GPX1 a poziomem peroksydacji lipidów we krwi u kobiet z rakiem piersi. Obserwacja ta może mieć ważne implikacje kliniczne.

Przedmiotem czwartej publikacji była analiza korelacji pomiędzy stężeniem Se w osoczu a ekspresją genu czynnika transkrypcyjnego *NRF2* oraz 17 genów regulowanych przez ten czynnik (*KEAP1*, *CAT*, *EPHX1*, *GCLC*, *GCLM*, *GPX2*, *GSR*, *GSTA1*, *GSTMI*, *GSTP1*, *GSTT1*, *HMOX1*, *NQO1*, *PRDX1*, *SOD1*, *SOD2*, *TXNRD1*) w leukocytach krwi obwodowej. Grupę badaną stanowiło 96 niepalących mężczyzn. Oznaczenia poziomu selenu wykonano techniką spektrometrii mas sprzężonej z plazmą wzbudzaną indukcyjnie (ICP-MS). Ocena poziomu mRNA badanych genów przeprowadzono z użyciem reakcji odwrotnej transkrypcji oraz łańcuchowej reakcji polimerazy w czasie rzeczywistym z pomiarem fluorescencji barwnika interkalującego dwuniciowy DNA. Poziom ekspresji badanych transkryptów oceniano względem poziomu ekspresji transkryptu wzorcowego za który posłużył gen dehydrogenazy aldehydu 3-fosfoglicerynowego (*GAPDH*). Stężenie Se w osoczu osób badanych wyniosło $51,1 \pm 15,2$ $\mu\text{g/L}$, co według autorki należy uznać za względnie niskie w porównaniu z populacją europejską. Ekspresja *NRF2* była dodatnio skorelowana ze wszystkimi badanymi genami, co potwierdziło regulacyjną rolę badanego czynnika transkrypcyjnego dla tych genów. W modelu regresji wieloczynnikowej autorka stwierdziła ujemną zależność pomiędzy stężeniem Se w osoczu, a ekspresją 3 genów: *GSTP1*, *PRDX1* oraz *SOD2*. Opisane w pracy badania potwierdziły związek pomiędzy statusem selenowym, a odpowiedzią cytoprotekcyjną regulowaną przez Nrf2 na poziomie ekspresji genów u ludzi.

Tematyką kolejnej pracy (publikacja nr 5) habilitantki była analiza wpływu funkcjonalnych polimorfizmów genów selenobiałek na szereg markerów biochemicznych i molekularnych w odpowiedzi na suplementację selenem. W pierwszym etapie badań zabezpieczono materiał biologiczny od 627 ochotników. W grupie tej wykonano analizę polimorfizmów genów *GPX1*(rs1050450) i *SEPP1* (rs387889). Na podstawie wyników genotypowania oraz zebranych kwestionariuszy do drugiego etapu badania polegającego na suplementacji selenem zakwalifikowano 95 osób. Suplementacja polegała na podawaniu drożdży selenowych (200ug Se) przez okres sześciu tygodni. Od osób biorących udział w badaniu czterokrotnie pobierano krew żylną do dalszych analiz, zarówno w trakcie suplementacji selenem jak i w okresie 4 tygodni po jej zakończeniu. W pobranym i zabezpieczonym materiale wykonano oznaczenia markerów biochemicznych i molekularnych, w tym markery statusu selenowego, markery stresu oksydacyjnego, uszkodzenia DNA, a także ekspresję mRNA dla genów kodujących selenobiałka lub białka zaangażowane w biosyntezę selenobiałek. Habilitantka wykazała, że suplementacja selenem

w istotny sposób wpływała na szereg markerów, powodując między innymi wzrost stężenia Se i selenobiałka P (Sepp1) w osoczu oraz wzrost aktywności peroksydazy glutationowej w erytrocytach (GPx1) i w osoczu (GPx3). Jednocześnie zaobserwowała nieoczekiwany wzrost peroksydacji lipidów oraz spadek ekspresji mRNA dla genów *GPX1*, *GPX4*, *SEP15*, *SELS* i *SELW* w trakcie suplementacji, a także wzrost poziomu uszkodzeń DNA po 4 tygodniach od zakończenia suplementacji. Badany polimorfizm genu *GPX1* (rs1050450) w istotny sposób wpływał na aktywność GPx1, a także na oksydacyjne uszkodzenia DNA. Zaobserwowane przez autorkę niejednoznaczne zmiany markerów stresu oksydacyjnego u osób suplementowanych Se świadczą o złożonym wpływie tego pierwiastka na procesy oksydacyjne w organizmie.

Celem kolejnej pracy (publikacja nr 6) była analiza wpływu suplementacji selenem na poziom markerów gospodarki węglowodanowej oraz ekspresje genów związanych z gospodarką glukozy w organizmie. Materiał do badań stanowiły archiwalne próbki cDNA zabezpieczone w toku badań opisanych w poprzednio prezentowanej publikacji autorki.. Zaobserwowane przez autorkę efekty w postaci istotnego spadku stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) we krwi po 6 tygodniach suplementacji, utrzymującego się również 4 tygodnie po zakończeniu interwencji, mogły świadczyć o pozytywnym wpływie Se na gospodarkę węglowodanową. Z drugiej strony zaobserwowano istotny spadek ekspresji mRNA dla receptora insuliny (InsR) oraz receptora adiponektyny (AdipoR1) co może wskazywać na efekt niekorzystny, niekorespondujący z obniżeniem poziomu HbA1c.. Ponadto, habilitantka zaobserwowała również spadek ekspresji mRNA dla enzymów zaangażowanych w metabolizm kwasu pirogronowego, czyli końcowego metabolitu powstającego w wyniku glikolizy. Zmianom tym towarzyszyło dodatkowo obniżenie ekspresji mRNA dla czynnika transkrypcyjnego c-MYC, odpowiedzialnego za regulację procesu glikolizy. Powyższe obserwacje autorki, wskazujące na niejednoznaczny wpływ Se na metabolizm glukozy i jego transkrypcyjną regulację na wielu poziomach potwierdziły złożoność efektów biologicznych suplementacji selenem. Habilitantka wysunęła hipotezę, iż obniżenie poziomu transkryptów dla tak kluczowych białek jak InsR i AdipoR1 może stanowić wczesny biomarker toksycznych efektów suplementacji Se w dawce 200 µg/dobę i przy długotrwałym „narażeniu” może przyczyniać się do poważnych zaburzeń przeobrażenia insulinowego oraz gospodarki węglowodanowej. Natomiast zaobserwowane w tym badaniu obniżenie poziomu HbA1c pod wpływem 6 tygodniowej suplementacji może według autorki stanowić efekt krótkotrwały.

Kontynuując badania nad rolą selenu w patologii raka piersi, w kolejnej publikacji (publikacja nr 7) habilitantka przedstawia analizę interakcji tego pierwiastka z innymi metalami w tkance nowotworowej gruczołu piersiowego. Celem pracy było porównanie zawartości selenu, żelaza, kadmu i arsenu w tkance raka piersi w porównaniu z niezmienną nowotworowo tkanką otaczającą guz. Pomiary zawartości kadmu, selenu i żelaza wykonano z użyciem absorpcyjnej spektrometrii atomowej zaś zawartość arsenu oznaczano techniką spektrometrii mas sprzężonej z plazmą wzbudzaną indukcyjnie (ICP-MS). Prezentowane badania wykazały istotnie większe stężenie selenu, kadmu i żelaza w badanych guzach nowotworowych w porównaniu ze zdrową tkanką. W toku analiz wykazano korelacje stężenia selenu z żelazem w tkance nowotworowej oraz kadmem w tkance okołonowotworowej.

Ponadto zaobserwowano niższą zawartość selenu w guzach z towarzyszącymi przerzutami do węzłów chłonnych.

Podsumowanie

W podsumowaniu oceny dorobku i osiągnięcia będącego podstawą do nadania dr Ewie Jabłońskiej tytułu doktora habilitowanego stwierdzam, że cykl publikacji dotyczących molekularnych aspektów działania selenu w organizmie człowieka stanowi oryginalny wkład w poznanie tych procesów. Wysoko oceniam warsztat naukowy, jakim dysponuje habilitantka. Na uwagę zwraca fakt szczególnej dbałości autorki prezentowanego osiągnięcia o standaryzację użytych technik badawczych oraz umiejętne posługiwanie się metodami statystycznymi. Habilitantka potrafi wyciągać dobrze wyważone, oryginalne wnioski, jej wartościowy dorobek publikacyjny, dotyczy aktualnych i ważnych tematów badawczych mających duże znaczenie praktyczne.

W związku z tym, że wysoko oceniam poziom rozprawy habilitacyjnej i biorąc pod uwagę opublikowanie prac w renomowanych czasopismach specjalistycznych, zwracam się do Wysokiej Rady Instytutu Medycyny Pracy im. prof. dra med. Jerzego Nofera w Łodzi o nadanie Pani Doktor Ewy Jabłońskiej stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna.


Dr hab. n. med. Bohdan Górski, prof. Nadzw PUM