

UNIWERSYTET MEDYCZNY
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
DZIAŁ USŁUGI KORESPONDENCJI
I KURIERSTWA
2021-06-11
Wpl..... Nr.....



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM

Kraków 28-05-2021

dr hab. Małgorzata Zygmunt
Zakład Wstępnych Badań Farmakologicznych
Katedra Farmakodynamiki
Wydział Farmaceutyczny UJ CM
ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

**Ocena dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego
dr n. farm. Doroty Danielak
w postępowaniu habilitacyjnym**

adiunkta w Katedrze i Zakładzie Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Podstawowe dane o kandydatce

Dr n. farm. Dorota Danielak jest absolwentką Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Tytuł magistra farmacji uzyskała w 2009 roku na podstawie pracy pt.: „*Dostępność biologiczna glikozydu z minitabletek szybko i wolno uwalniających lek*”. Pracę zawodową rozpoczęła w 2009 roku, pracując początkowo na stanowisku asystenta, a następnie adiunkta w Katedrze i Zakładzie Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Stopień doktora nauk farmaceutycznych uzyskała w 2014 roku na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „*Farmakokinetyka kliniczna kłopidogrelu i jego metabolitów z uwzględnieniem polimorfizmu genetycznego izoenzymu CYP2C19 i glikoproteiny C*”, wykonanej pod opieką promotora prof. dr hab. Franciszka Głównki.



Ocena osiągnięcia habilitacyjnego

Osiągnięciem naukowym stanowiącym podstawę postępowania habilitacyjnego jest monotematyczny cykl 5 publikacji pt.: „*Metody analizy populacyjnej w ocenie farmakokinetyki leków i ich metabolitów*” o łącznym IF wynoszącym 13.838 (195 pkt. MNiSW). Cykl ten składa się z 5 prac oryginalnych opublikowanych w latach 2017 – 2020 w prestiżowych, anglojęzycznych czasopismach z listy filadelfijskiej. We wszystkich pracach dr Dorota Danielak jest pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym. Przedstawiona do oceny dokumentacja, zawiera oświadczenia wszystkich współautorów, wskazujące na wiodący udział Habilitantki w planowaniu badań, ich realizacji oraz analizie otrzymanych wyników i przygotowaniu objętych postępowaniem habilitacyjnym publikacji.

Prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego, stanowiącego podstawę postępowania habilitacyjnego, dotyczą opracowania strategii ograniczonej liczby próbek (*LSS*) do dokładnego oszacowania ekspozycji na leki (etopozydu oraz treosulfanu) stosowane w kondycjonowaniu przed przeszczepieniem komórek krwiotwórczych oraz opisują dyspozycję leków (klopidogrelu oraz treosulfanu) i ich aktywnych metabolitów, poprzez opracowanie złożonych modeli populacyjnych, z uwzględnieniem zmienności międzysobniczej. Wskazują jak użytecznym narzędziem jest nieliniowe modelowanie efektów mieszanych w farmakokinetyce populacyjnej. Wykorzystując tę metodę można z dostateczną dokładnością oszacować ekspozycję na lek oraz opisać dyspozycję leku z uwzględnieniem zmienności międzysobniczej oraz zmienności resztkowej. Wyznaczone cele badań Habilitantka realizowała konsekwentnie stosując odpowiednie metody i techniki.

W pierwszej pracy wchodzącej w skład cyklu, dokonano opracowania strategii ograniczonej liczby próbek (*LSS*) do oszacowania ekspozycji na etopozyd, stosowany w kondycjonowaniu przed przeszczepieniem komórek krwiotwórczych, u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. Ponieważ etopozyd jest często stosowany u dzieci, istotne jest aby maksymalnie ograniczyć liczbę pobieranych próbek, niezbędnych do oszacowania ekspozycji na lek, a w razie konieczności zmienić schematu dawkowania. Dr n. farm. Dorota Danielak poruszyła ważny temat, ponieważ skuteczność działania leku oraz bezpieczeństwo jego stosowania, najczęściej wynika bezpośrednio z ekspozycji na lek, często wyrażanej przez AUC lub stężenie maksymalne leku (C_{max}).

Innym lekiem, dla którego Habilitantka zaproponowała *LSS* pozwalające na oszacowanie AUC, był treosulfan. Wyniki tych badań zostały opublikowane w drugiej pracy. Opracowanie *LSS* przebiegało dwuetapowo. W pierwszym kroku opracowano i zwalidowano farmakokinetyczny model populacyjny. W drugim – zaproponowano *LSS* wytypowane metodą najmniejszych kwadratów. Poza masę ciała nie udało się wskazać innych czynników, istotnie wpływających na farmakokinetykę treosulfanu u dzieci, jednak należy zaznaczyć, że grupa badana była niewielka – obejmowała bowiem 15 pacjentów.

Wyniki badań dotyczących klopidogrelu oraz jego aktywnego metabolitu, przedstawiono w trzeciej pracy. Podjęta tematyka badawcza jest o tyle istotna, ponieważ klopidogrel, jest nadal szeroko stosowany w prewencji zaburzeń sercowo-naczyniowych oraz w przypadku zmian zakrzepowo-zatorowych. Klopidogrel jest prolekiem, który dopiero w organizmie zostaje przekształcony do aktywnej postaci. W ten proces zaangażowane są enzymy z grupy cytochromu

P450: CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4 oraz CYP2C9. W zmianie ich aktywności upatruje się przyczyn niepowodzenia leczenia przeciwzakrzepowego tym lekiem. Niepowodzenie to, przez część badaczy nazywana jest „opornością na klopidogrel”. Celem badania podjętego przez Habilitantkę było zbudowanie modelu populacyjnego, który opisywałby jednocześnie farmakokinetykę klopidogrelu i jego aktywnego metabolitu oraz zidentyfikowanie istotnych kowariantów wpływające na ekspozycję aktywnego metabolitu. W badaniu uwzględniono 63 pacjentów, którzy zażywali 75 mg klopidogrelu dziennie, przez minimum siedem dni przed zabiegiem koronarografii lub przezskórnej interwencji wieńcowej. Habilitantka zbadała wpływ następujących współzmiennych takich jak: wiek, masa ciała, indeks masy ciała (BMI), otyłość, płeć, cukrzyca, leczenie inhibitorami pompy protonowej lub statynami, obecność polimorfizmów genetycznych *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17*, *CYP3A4*1G* i *ABCB1 3435 TT*, na powstawanie aktywnej postaci klopidogrelu. Jediną zmienną o istotnym wpływie okazał się polimorfizm występujący w obrębie genu *CYP2C19*2*. Istotnie zmniejszał on wartość frakcji klopidogrelu przekształconego w aktywny metabolit. Obserwacja poczyniona przez dr Dorotę Danielak w niniejszym badaniu jest zgodna z wynikami badań klinicznych, w których stwierdzono wyraźnie niższe stężenia aktywnego metabolitu klopidogrelu u tzw. „wolnych metabolizerów”, będących osobami posiadającymi 2 allele typu LoF („utrata funkcji” — LoF, *loss-of-function*) *CYP2C19*2*. Jak wykazały wyniki badań przeprowadzone przez dr Dorotę Danielak, CYP2C19 ma największy wpływ na ewentualną oporność na klopidogrel.

Dr Dorota Danielak podjęła się próby oszacowania ekspozycji na klopidogrel i jego metabolit, wyrażonej jako AUC, i porównania jej pomiędzy nosicielami, a osobami nie posiadającymi allelu *CYP2C19*2*. Wyniki Jej badań wskazują, że u osób z *CYP2C19*2* średnia ekspozycja na aktywny metabolit była o 36,7% niższa, natomiast stężenia samego klopidogrelu były porównywalne z osobami nie będących wolnymi metabolizerami. W konsekwencji osoby z polimorfizmem genetycznym *CYP2C19*2*, mogą być bardziej narażeni na niepowodzenie leczenia i zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Badania ujęte w czwartej pracy oparto na wynikach oznaczeń treosulfanu i jego metabolitu u 14 dzieci poddanych kondycjonowaniu przed zabiegiem przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Wyniki tego badania wskazują, że monitorowanie stężenia samego treosulfanu może nie być wystarczające do przewidywania ekspozycji jego transformatorów.

W ostatniej pracy, będącej częścią osiągnięcia naukowego, badania obejmowały dyspozycję treosulfanu i jego metabolitu w modelu zwierzęcym, z uwzględnieniem penetracji przez barierę krew-mózg.

Ocena działalności naukowej

Analiza bibliometryczna dorobku naukowego dr n. farm. Doroty Danielak wskazuje, że jest Ona współautorem 20 publikacji, o łącznej wartości **IF=40,259** i punktacji **MNiSW=757**, w tym 6 to prace poglądowe oraz 1 praca w czasopiśmie bez IF. Dr n. farm. Dorota Danielak jest współautorem 2 rozdziałów w podręczniku. Sumaryczny współczynnik oddziaływania IF Jej całego dorobku naukowego łącznie z osiągnięciem naukowym, stanowiącym podstawę

postępowania habilitacyjnego wynosi **54,09**, a liczba punktów MNiSW wynosi **952**. Łączna liczba cytowań według bazy Web of Science Core Collection wynosi **217** a współczynnik Hirscha **9**. Dr Dorota Danielak jest również współautorem 12 doniesień zjazdowych prezentowanych na międzynarodowych oraz krajowych kongresach naukowych, w tym 7 przed uzyskaniem stopnia doktora.

W okresie przed uzyskaniem stopnia doktora, tematyka badawcza dr Doroty Danielak dotyczyła głównie badań farmakokinetycznych leków przeciwplatek, w tym między innymi kłopidogrelu i jego metabolitów. Oceniała Ona farmakogenetyczne czynniki ryzyka oporności na kłopidogrel u chorych z cukrzycą typu 2. Habilitantka opublikowała 5 oryginalnych prac naukowych oraz 2 prace przeglądowe o łącznej wartości **IF=12,607** i punktacji **MNiSW=154**

Po uzyskaniu stopnia doktora w 2014 roku, dr Dorota Danielak w dalszym ciągu prowadziła badania farmakokinetyczne, oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo farmakoterapii lekami przeciwplatekowymi, np. kłopidogrelem oraz przeciwnowotworowymi, takimi jak: etopozyd i treosulfan. Ponadto w swoich badaniach dokonywała oceny wpływu interakcji pomiędzy kłopidogrelem a statynami na efekt terapeutyczny kłopidogrelu. Habilitantka opublikowała prace naukowe o łącznej wartości **IF=41,483** i punktacji **MNiSW=798**

Habilitantka była wykonawcą kilku projektów finansowanych w ramach funduszy Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego oraz Narodowego Centrum Nauki. Kierowała 5 projektami w ramach grantów uczelnianych dla młodych naukowców. Ponadto jest laureatem konkursu Narodowego Centrum Nauki **Miniatura 1**. W ramach **kierowania** projektem „*Monitorowanie nowoczesnej terapii przeciwplatekowej przy zastosowaniu metody HPLC-MS/MS*”, opracowała metodę do oznaczania parametrów farmakokinetycznych nowoczesnych leków przeciwplatekowych.

W ramach tak różnorodnych projektów naukowych, dr Dorota Danielak współpracowała z licznymi grupami badawczymi macierzystej jednostki oraz innych jednostek naukowych krajowych (Oddział Kardiologiczny Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. Józefa Strusia w Poznaniu, Katedra i Klinika Transplantologii Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu).

Należy podkreślić współpracę dr n. farm. Doroty Danielak z przedsiębiorstwami z sektora farmaceutycznego: *Physiolution Polska Sp. Z o.o.* we Wrocławiu, *Biofarm S.A.* w Poznaniu oraz *Celeon Pharma S.A.* w Łomiankach.

Ponadto recenzowała Ona 40 artykułów naukowych dla uznanych czasopism, figurujących w zestawieniu *Journal Citation Reports*. Pełniła również wielokrotnie funkcję recenzenta w Konkursie Prac Magisterkich w macierzystej jednostce.

O zaangażowaniu dr Doroty Danielak w upowszechnianie wyników swojej pracy, świadczy Jej aktywny udział w 5 międzynarodowych i 7 krajowych konferencjach naukowych. Osiągnięcia naukowe Habilitantki w latach 2014-2016 oraz w 2018 roku zostały wielokrotnie nagrodzone Nauką Nagrodą Zespołową Rektora Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Na szczególną uwagę zasługuje również fakt, że Habilitantka od marca 2020 przygotowuje materiał biologiczny oraz izoluje wirusowy RNA, w laboratorium diagnostycznym Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, specjalizującego się w badaniach w kierunku SARS-CoV-2.

Ocena działalności dydaktyczno-organizacyjnej

Od początku swojej pracy ze studentami, dr Dorota Danielak jest zaangażowanym dydaktykiem w prowadzenie zajęć ze studentami kierunków stacjonarnych oraz niestacjonarnych. Pracując na stanowisku adiunkta w Katedrze i Zakładzie Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, prowadzi ćwiczenia laboratoryjne, ćwiczenia rachunkowe oraz seminaria z przedmiotu Chemia fizyczna, dla studentów kierunków Farmacja i Analityka Medyczna. Ponadto prowadzi seminaria z przedmiotu Fizykochemia w kosmetyce, dla studentów Kosmetologii oraz ćwiczenia z przedmiotu Farmakokinetyka z elementami terapii monitorowanej dla studentów Analityki Medycznej. Należy podkreślić, że dr n. farm. Dorota Danielak prowadzi również zajęcia dydaktyczne w języku angielskim.

Wysoko oceniam również działalność organizacyjną Habilitantki. Była Ona członkiem komitetu organizacyjnego 2 konferencji międzynarodowych (*Pharmacy today and tomorrow – theory and practice; Międzynarodowa Konferencja Nauk Przyrodniczych i Medycznych: Młodzi Naukowcy, Doktoranci, Studenci*) oraz 1 konferencji krajowej (*Farmacja dziś i jutro – wytwarzanie i ocena jakości produktów farmaceutycznych*), oraz członkiem komitetu naukowego 1 konferencji międzynarodowej (*Międzynarodowa Konferencja Nauk Przyrodniczych i Medycznych: Młodzi Naukowcy, Doktoranci, Studenci*).

Wniosek końcowy

Cykl prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, stanowiącego podstawę postępowania habilitacyjnego, w pełni spełnia warunek wniesienia znaczącego wkładu do dyscypliny naukowej reprezentowanej przez Habilitantkę. Wyniki przeprowadzonych przez dr Dorotę Danielak badań, dostarczają nowych istotnych danych, pozwalających na przewidywanie wartości konkretnych parametrów farmakokinetycznych oraz ich wykorzystanie w praktyce klinicznej do terapeutycznego monitorowania stężeniem leku. Wskazują również, jak istotne są farmakokinetyczne metody populacyjne, dzięki którym możliwe jest zrozumienie przyczyn niepowodzenia farmakoterapii.

Osiągnięcie naukowe Habilitantki stanowi Jej samodzielny i oryginalny dorobek, wskazując na dobrą znajomość przedmiotu oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych oraz wnosi nowe, istotne elementy do rozwoju dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe, całokształt dorobku naukowego oraz działalność dydaktyczna i organizacyjna dr Doroty Danielak, spełniają kryteria stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego, określone w artykule 221 ust. 4 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.). W związku z tym

zwracam się z wnioskiem do Kolegium Nauk Farmaceutycznych oraz Komisji powołanej przez Centralną Komisję ds. Stopni i Tytułów o dopuszczenie dr Doroty Danielak do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Katedra Farmakodynamiki UJ CM
Zakład Wstępnych Badań Farmakologicznych

dr hab. Małgorzata Zygmunt
Adiunkt