



WARSZAWSKI
UNIwersYTET
MEDYCZNY

KATEDRA I ZAKŁAD FARMAKOLOGII DOŚWIADCZALNEJ I KLINICZNEJ

Prof. dr hab. med. Andrzej Członkowski

Recenzja

dotycząca postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk farmaceutycznych na podstawie osiągnięcia naukowego zatytułowanego: **„Farmakokinetyczne i farmakodynamiczne aspekty terapii kwasem mykofenolowym u dzieci z zespołem nerczycowym leczonych mykofenolanem mefetylu”** oraz pozostałego dorobku

dr n. farm. Joanny Sobiak

Dr Joanna Sobiak w 2008 r. uzyskała dyplom magistra farmacji na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu na podstawie pracy pt., *„Monitorowanie etopozydu u dzieci przygotowywanych do transplantacji szpiku kostnego”* oraz prawo wykonywania zawodu przez Wielkopolską Okręgową Izbę Aptekarską w Poznaniu.

Stopień doktora nauk farmaceutycznych uzyskała w 2013 roku na Wydziale Farmaceutycznym na podstawie rozprawy doktorskiej pt. *„Farmakokinetyka wysokich dawek etopozydu i jej kliniczne znaczenie w przygotowaniu do allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną”* (promotor dr hab. Maria Chrzanowska). Dyplom specjalisty w zakresie farmacji klinicznej uzyskała w 2014 r. po złożeniu Państwowego Egzaminu Specjalistycznego Farmaceutów. W 2019 r. ukończyła II semestralne studia podyplomowe – *„Badania kliniczne i biomedyczne badania naukowe”* w Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Pracę zawodową rozpoczęła w latach 2008 – 2012 jako uczestniczka studiów doktoranckich w Katedrze i Zakładzie Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. W latach 2012 – 2014 kontynuowała pracę asystent, następnie od 2014 r. do chwili obecnej jako

adiunkt.

Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe pt. „*Farmakokinetyczne i farmakodynamiczne aspekty terapii kwasem mukofenolowym u dzieci z zespołem nerczycowym leczonych mykofenolanem mofetylu*” składa się z cyklu pięciu prac oryginalnych i jednej poglądowej opublikowanych w czasopiśmie o sumarycznym IF wynoszącym 22,736, liczba punktów MEiN = 515. We wszystkich publikacjach wchodzących w skład osiągnięcia Habilitantka jest pierwszym autorem oraz autorem korespondującym. Zgodnie z informacją Habilitantki jej udział w tych publikacjach polegał między innymi na koncepcji i projekcie badania, nawiązania współpracy z Kliniką Nefrologii Dziecięcej i Nadciśnienia Tętniczego, współudział w oznaczeniu kwasu mykofelonowego, wykonanie obliczeń farmakokinetycznych, analiza statystyczna i interpretacja wyników, przegląd piśmiennictwa, analiza i interpretacja wyników, przygotowaniu manuskryptu oraz wykonanie tabel i rycin.

Celem przedstawionego cyklu publikacji było wyznaczenie farmakokinetyki oraz farmakodynamiki kwasu mykofenolowego (MPA) u dzieci z zespołem nerczycowym leczonych mykofenolanu mofetylu (MMF) oraz analiza otrzymanych wyników pod kątem ich użyteczności w terapeutycznym monitorowaniu leku (TDM). W badaniach uczestniczyły dzieci z zespołem nerczycowym leczone MMF w Klinice Nefrologii Dziecięcej i Nadciśnienia Tętniczego Szpitala Klinicznego im. K. Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

1. Celem pierwszej publikacji było oszacowanie docelowych wartości parametrów farmakokinetycznych MPA u dzieci z zespołem nerczycowym leczonych. W pracy sprawdzono również korelacje między MPA, fMPA (wolna frakcja MPA) i glukuronidem (MPAG) a niektórymi czynnikami klinicznymi i parametrami biochemicznymi. Uzyskane wyniki pozwoliły na stwierdzenie, że u dzieci z zespołem nerczycowym wartości parametrów farmakokinetycznych MPA, pozwalające na uniknięcie białkomoczu, są wyższe niż całkowite pole powierzchni pod krzywą stężenia-czas od 0 do 12 h (AUC 0-12) MPA rekomendowane u chorych po transplantacji nerki.

2. W kolejnej pracy analizowano możliwości zastosowania optymalnej metody terapeutycznego monitorowania leku (TDM). Pomocnym było ustalenie strategii ograniczonej liczby próbek (LSS), dzięki której możliwe jest oszacowanie 12-godzinnego AUC (AUCpred) na podstawie stężeń MPA oznaczonych w kilku próbkach krwi zebranych w ustalonych punktach czasowych. Celem pracy było obliczenie LSS dla MPA na podstawie metody regresji wielokrotnej (MLR) w oparciu o dwa programy komputerowe, a następnie walidacja otrzymanych równań. Opracowane równania mogą stanowić użyteczne narzędzie do prowadzenia TDM u dzieci z zespołem nerczycowym leczonych MMF, zwłaszcza z powodu ciągle zwiększającej się liczby przypadków zbyt małej ekspozycji na MPA i związanego z tym nieskutecznego leczenia. Oszacowanie AUC MPA w oparciu o LSS pozwala na zmniejszenie koniecznej do pobrania liczby próbek oraz objętości krwi, jak również skraca pobyt pacjenta w szpitalu ze względu na pobieranie próbek podczas wizyt kontrolnych.
3. Kolejnym etapem badań korzystnym w TDM MPA było zbadanie jego farmakodynamiki. MPA jako selektywny, odwracalny i niekompetycyjny inhibitor IMPDH (dehydrogenaza inozynomonofosforanowa). Ocena farmakodynamiki MPA – stopnia zahamowania aktywności IMPDH przez MPA, z jednoczesnym oznaczeniem farmakokinetyki MPA może przyczynić się do ustalenia docelowych wartości parametrów farmakokinetycznych MPA u pacjentów leczonych MMF. **Celem pracy** była modyfikacja i walidacja dostępnej w literaturze metody oznaczania stężeń wewnątrzkomórkowego adenozynomonofosforanu (AMP), „nmol/godz/mg białka” przy normalizacji do stężenia białka lub „nmol XMP/g hemoglobiny/godz” przy normalizacji do stężenia hemoglobiny i XMP oraz sprawdzenie czy metoda ta może posłużyć do oznaczania aktywności IMPDH w PBMC (pełna krew i mononuklearne komórki krwi) zebranych od dzieci z zespołem nerczycowym leczonych MMF. Zmodyfikowana metoda może być stosowana u dzieci z zespołem nerczycowym leczonych MMF do oznaczania aktywności IMPDH. Oznaczanie aktywności IMPDH może być uważane jako biomarker terapii MMF u dzieci z zespołem nerczycowym, jednak konieczne jest ustalenie zalecanych wartości

IMPDH, które powinny być osiągnięte w celu skutecznej i bezpiecznej terapii MMF w tej grupie chorych.

4. Celem czwartej pracy była ocena możliwości zastosowania LSS dla MPA, dostępnych w literaturze i wyznaczonych za pomocą MLR (równania regresji wielokrotnej) do obliczenia AUCpred u dzieci z zespołem nerczycowym leczonych MMF. W pracy oceniono praktyczność różnych LSS jak również wyznaczono optymalne punkty czasowe mające służyć TDM MPA, ponieważ nadal niewiele jest prac dotyczących podawania MMF dzieciom z zespołem nerczycowym. Podsumowując wyniki badań wskazują, że aby dokładnie oszacować AUCpred dla MPA u dzieci z zespołem nerczycowym MPA (6-12 godz po podaniu leku). W pracy wykazano, że u dzieci z zespołem nerczycowym MPA wiąże się białkami osocza prawdopodobnie w większym stopniu niż u pacjentów po transplantacji narządu litego (np. nerki) lub komórek krwiotwórczych.
5. Celem kolejnej publikacji był przegląd piśmiennictwa pod kątem LSS dla MPA opracowanych metodą równania regresji wielokrotnej (MLR) oraz analiza najczęściej występujących w LSS punktów czasowych u pacjentów leczonych MMF z powodu różnych wskazań. Przegląd baz PubMed, Scopus oraz Medline wykonanych w lipcu 2021 r., obejmował artykuły oryginalne dotyczące LSS obliczonych z wykorzystaniem metody MLR dla MPA i fMPA. Prace analizowano osobno dla dorosłych pacjentów po transplantacji nerki, dorosłych pacjentów leczonych MMF z powodu innych wskazań oraz dla dzieci leczonych MMF. Uwzględniono też różne metody analityczne wykorzystywane do oznaczenia stężeń MPA oraz leki podawane łącznie z MMF. Podsumowując, podczas gdy metodologia wyznaczania LSS w oparciu o MLR jest raczej nieskomplikowana, wiele czynników (takich jak leki podawane równocześnie, głównie inhibitory kalcyneuryny czas trwania terapii MMF, wskazanie do terapii MMF), musi być wzięte pod uwagę w celu opracowania jak najdokładniejszej strategii LSS.
6. Ostatnia praca zamykająca przedstawione osiągnięcie naukowe opublikowana została w 2022 r. Jej celem było oznaczenie farmakodynamiki MPA, czyli aktywności IMPDH i farmakokinetyki MPA oraz MPAG u dzieci z zespołem

nerczycowym leczonych MMF. Ponadto przeanalizowano korelacje pomiędzy farmakodynamiką oraz farmakokinetyką MPA a kilkoma parametrami biochemicznymi. W pracy uczestniczyło 21 dzieci w wieku od 4 do 16 lat. Korzystając ze wcześniejszych wyników obliczono AUCpred MPA u dzieci. Wyniki wynik badań pokazały, że aktywność IMPDH zmniejsza równocześnie ze wzrostem stężenia MPA. Stopień maksymalnej inhibicji IMPDH u dzieci z zespołem nerczycowym (61%) był porównywalny do otrzymanego u pacjentów pediatrycznych jak i dorosłych po transplantacji nerki. Nie obserwowano korelacji pomiędzy aktywnością IMPDH a wiekiem dzieci, podobnie jak w pracach dotyczących pacjentów i dorosłych oraz zdrowych ochotników. Aktywność IMPDH nie różniła się pomiędzy dziewczynkami a chłopcami. Wyniki badań wskazują, że aktywność IMPDH u dzieci z zespołem nerczycowym nie podlega zmianom wraz z ich wzrostem i rozwojem, jak również nie zależy od płci, podobnie jak u dzieci po transplantacji nerki. W pracy zaobserwowano duże zróżnicowanie farmakokinetycznych jak i farmakodynamicznych. Najniższa aktywność IMPDH w tym samym czasie, w którym stężenie MPA było najwyższe.

Podsumowanie

Przeprowadzone badania dostarczyły wielu nowych informacji odnośnie farmakokinetyki i farmakodynamiki MPA u dzieci z zespołem nerczycowym. Prześledzono farmakokinetykę MPA, fMPA i oraz MPAG zaproponowało minimalną docelową wartość AUC₀₋₁₂ MPA, która powinna być osiągnięta u dzieci z zespołem nerczycowym w celu uniknięcia nawrotu białkomoczu. Opracowano LSS dla MPA, pozwalającą na oszacowanie AUCpred MPA na podstawie kilku stężeń MPA. Zmodyfikowano i zwalidowano metodę oznaczania AMP i XMP, na podstawie której obliczono aktywność MPDH i określono w ten sposób farmakodynamikę MPA, co wcześniej u dzieci z zespołem nerczycowym nie było opisane w literaturze. Uzyskane wyniki dają podstawy do wprowadzenia TDM (Terapeutyczne Monitorowanie Leku) w badanej grupie dzieci.

Dane naukometryczne

Dorobek naukowy dr J. Sobiak obejmuje 19 prac oryginalnych w czasopismach o łącznym współczynniku oddziaływania 48,256. Prace poglądowe = 5, IF = 6,525; prace w cyklu habilitacyjnym: IF = 22,736. Publikacje były cytowane 116 razy (bez autocytowań 93 razy),. Indeks Hirscha (wg Web of Science) wynosił 6.

Pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze i inne kierunki badawcze

Habilitantka ma w swoim dorobku prace dotyczące zagadnień związanych z badaniami klinicznymi a szczególnie farmakokinetyką i farmakodynamiką terapii u dzieci. Już tematem jej pracy magisterskiej było monitorowanie etopozydu u dzieci. Tematyka związana z farmakokinetyką wysokich dawek etopozydu i jej kliniczne znaczenie w przygotowaniu do allogeniczej transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci chorych na białaczkę limfoblastyczną. Dr J. Sobiak nie tylko została dobrze przygotowana do pracy naukowej pracując jako doktorantka i asystentka w Katedrze i Zakładzie Farmacji Fizycznej i Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego im, K. Marcinkowskiego w Poznaniu ale również została specjalistką w zakresie farmacji klinicznej oraz ukończyła studia podyplomowe „Badania kliniczne i biomedyczne” w tym samym uniwersytecie. Warty uwagi jest fakt, że we wszystkich pracach naukowych brała istotny udział jako współautorka (jako między innymi w wykonaniu części laboratoryjnej, interpretując wyniki, wykonaniu obliczeń i analizie statystycznej, biorąc udział powstawaniu ostatecznej wersji manuskryptu, odpowiedzi na recenzje).

Publikacje przygotowane zostały z wykorzystaniem nowoczesnych metod badawczych. Poza publikacjami wyniki prac były prezentowane w formie referatów, prezentacji ustnych i plakatów podczas krajowych i międzynarodowych konferencji naukowych oraz w znacznej części opublikowane zostały w dobrych międzynarodowych czasopismach.

Stáže

Staż w Zakładzie Chemii Leków Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (1 miesiąc, 2022 r.). Zdobytą wiedzę wykorzystwała do obliczenia strategii ograniczonej liczby próbek dla wolnego kwasu mykofenolowego u dzieci z zespołem nerczycowym leczonych mykofenolanem mofetylu.

Członkostwo w komitetach redakcyjnych

Od 2021 r. pełniła rolę redaktora gościnnego tomach wydania specjalnego czasopisma *Pharmaceutics* (IF = 6,525).

Uczestnictwo w programach międzynarodowych

W latach 2019 – 2021 wzięła udział w trzech szkoleniach realizowanych w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój.

Kierowanie w zespołach badawczych

W latach 2011 – 2018 kierowała czterema grantami uczelnianymi dla młodych pracowników do 35 r.ż.

Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Pracę dydaktyczną rozpoczęła od 2008 r. prowadząc ćwiczenia i seminaria na kierunkach Farmacja oraz Analityka Medyczna; seminaria i ćwiczenia laboratoryjne z chemii fizycznej oraz farmakodynamiki na kierunku Farmacja. Na kierunku Analityka Medyczna prowadzi seminaria i zajęcia laboratoryjne z chemii fizycznej i ćwiczenia z farmakokinetyki z elementami terapii monitorowanej. Była opiekunką czterech prac magisterskich, oraz wyróżnionej pracy w Wydziałowym Konkursie Prac Magisterskich. Prowadziła zajęcia dla studentów anglojęzycznych w ramach tzw. szkoły letniej niej dla studentów ostatnich lat farmacji z różnych krajów UE ramach programu Socrates Erasmus. Pełniła funkcję kierownika specjalizacji z farmacji klinicznej dla trzech osób. Prowadziła wykłady w ramach kursów specjalizacyjnych z farmacji szpitalnej („*Podstawy farmakologii klinicznej dla farmaceutów*”). W latach 2020 – 2021 była opiekunem naukowym grantu studenckiego w ramach Studenckiego Towarzystwa Naukowego.

Osiągnięcia organizacyjne

Nadzorowała organizację zajęć z przedmiotów chemia fizyczna oraz farmakokinetyka na kierunku Farmacja. Od roku 2021 pełni funkcję opiekuna roku na kierunku Analityka Kryminalistyczna i Sądowa.

W 2021 r. była recenzentką w Wydziałowym Konkursie Prac Magisterskich na Wydziale Farmaceutycznym UM w Poznaniu i członkiem Jury finału Konkursu.

W 2021 r. była członkiem Komitetu Organizacyjnego Studenckiej Konferencji Naukowej 57. Wydziałowego Konkursu Prac Magisterskich Wydziału Farmaceutycznego

UM w Poznaniu. W 2022 r. również pełniła funkcję członka komitetu organizacyjnego kolejnego 58. Konkursu Prac Magisterskich.

Informacja o osiągnięciach popularyzujących naukę

W 2018 r. brała udział w udział w programie adresowanym do uczniów szkół średnich ze Stanów Zjednoczonych. Prowadziła zajęcia warsztatowe z chemii fizycznej. W 2019 r. zorganizowała warsztaty małego chemika dla przedszkola w Krośnie.

Stypendia, wyróżnienia i nagrody

III miejsce w sesji posterowej na II Ogólnopolskim Kongresie Młodych Farmaceutów, II miejsce za pracę magisterką w Wydziałowym Konkursie Prac Magisterskich Wydziału Farmaceutycznego UM w Poznaniu.

Podczas studiów doktoranckich otrzymała stypendium za wyniki naukowe.

W 2013 r. otrzymała wyróżnienie rozprawy doktorskiej nadane przez Radę Wydziału Farmaceutycznego UM w Poznaniu oraz w 2014 r, wyróżnienie rozprawy doktorskiej w konkursie „Nagroda Miasta Poznania za wyróżniającą się pracę doktorską oraz w 2015 r. Indywidualną Nagrodę Naukową Rektora UM w Poznaniu za pracę doktorską.

W latach 2018, 2020, 2021 otrzymała Zespołowe Nagrody Naukowe Rektora UM w Poznaniu.

W 2020 r. zdobyła III miejsce wśród prezentacji ustnych podczas XVIII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej.

Recenzje prac naukowych

W latach 2015 – 2022 była zapraszana jako recenzentka manuskryptów, wykonała 47 recenzji w czasopismach o zasięgu krajowym i międzynarodowym.

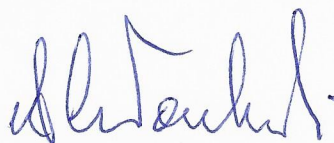
Podsumowanie

Dr Joanna Sobiak od ukończenia studiów intensywnie pracowała naukowo oraz dydaktycznie i organizacyjnie. Potrafiła nawiązać współpracę kliniczną, wykorzystać zarówno nabyte umiejętności dydaktyczne jak i zdolności organizacyjne pracując z wieloma ośrodkami współpracując łącząc wiadomości nauk podstawowych i wiedzę kliniczną. Współpracując z wieloma osobami Habilitantka

uzyskała bardzo dużą samodzielność oraz możliwość wpływu na ostateczny kształt przygotowywanych publikacji.

Na podstawie analizy dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr n. farm. Joanny Sobiak, a przede wszystkim publikacji stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego pt. *„Farmakokinetyczne i farmakodynamiczne aspekty terapii kwasem mykofenolowym u dzieci z zespołem nerczycowym leczonych mykofenolanem mofetylu”* oraz pozostałych osiągnięć, mogę stwierdzić, że odpowiadają one wymogom przewidzianym ustawą o stopniach i tytule naukowym. W związku z powyższym popieram wniosek o dopuszczenie dr. n. farm. Joanny Sobiak do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego i nadania jej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk farmaceutycznych.

Warszawa, 30. 03. 2023 r.



Prof. dr hab. n. med. Andrzej Członkowski