



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM MEDICUM  
W KRAKOWIE

Wydział Farmaceutyczny

Kraków, 29.03.2023 r.

**OCENA**

osiągnięcia naukowego oraz dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego  
dr nauk farmaceutycznych Joanny Sobiak  
w związku z wszczęciem postępowania o nadanie stopnia  
doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu,  
w dyscyplinie nauki farmaceutyczne

Niniejsza recenzja została sporządzona w oparciu o pismo Pani Kanclerz Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, informujące o powołaniu mnie na recenzentkę w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego dr nauk farmaceutycznych Joannie Sobiak. Dokonując oceny dorobku Habilitantki kierowałam się kryteriami określonymi w art. 219 ust. 1 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce wykorzystując otrzymane materiały, takie jak: autoreferat, kopie publikacji, wykaz osiągnięć naukowych, analizę bibliometryczną, kopie dyplomów i oświadczenia współautorów.

**Przebieg kariery zawodowej**

Pani dr n. farm. Joanna Sobiak ukończyła studia na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Dyplom magistra farmacji uzyskała w roku 2008 na podstawie pracy magisterskiej pt. „*Monitorowanie etopozydu u dzieci przygotowywanych do transplantacji szpiku kostnego*”. Kierownikiem i opiekunem pracy była dr hab. Maria Chrzanowska. W latach 2008-2012 dr Joanna Sobiak była słuchaczką studium doktoranckiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Pracę badawczą realizowała w Katedrze i Zakładzie Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki. Stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych Habilitantka uzyskała w roku 2013 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”. Promotorem pracy była również dr hab. Maria Chrzanowska. Równolegle z działalnością naukową, Habilitantka rozwijała się zawodowo. W maju 2008 uzyskała prawo wykonywania zawodu farmaceuty nadane przez Wielkopolską Okręgową Izbę Aptekarską w Poznaniu, a w styczniu 2014 po złożeniu Państwowego Egzaminu Specjalizacyjnego Farmaceutów przed Państwową Komisją Egzaminacyjną dyplom specjalisty w zakresie farmacji klinicznej. Ponadto dr Joanna Sobiak ukończyła w roku 2019 studia podyplomowe „Badania Kliniczne i Biomedyczne Badania Naukowe” organizowane przez Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Po ukończeniu studiów doktoranckich w roku 2012, Habilitantka została zatrudniona na stanowisku asystenta w Katedrze i Zakładzie Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, a w grudniu 2014 r. awansowała na stanowisko adiunkta w tej samej Katedrze, na którym pracuje do dziś.

### **Ocena osiągnięcia naukowego**

Osiągnięcie naukowe pt.: „Farmakokinetyczne i farmakodynamiczne aspekty terapii kwasem mykofenolowym u dzieci z zespołem nerczycowym leczonych mykofenolanem mofetylu” to cykl powiązanych ze sobą tematycznie sześciu prac, w tym pięć prac oryginalnych oraz jedna pogładowa opublikowanych w latach 2015-2022 w czasopismach o zasięgu międzynarodowym o łącznym współczynniku oddziaływania IF 22,736 (punktacja MEiN wynosi 515 punktów). Co istotne, we wszystkich pracach Habilitantka jest pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym. Wkład Habilitantki w powstanie tych prac polegał, m.in., na opracowaniu koncepcji badań, przygotowaniu wniosków do komisji bioetycznej, współdziałanie w oznaczeniu stężeń badanego leku i jego metabolitów, wykonaniu obliczeń farmakokinetycznych i statystycznych, analizie i interpretacji wyników, przeglądzie piśmiennictwa, przygotowaniu manuskryptu i odpowiedzi na uwagi recenzentów, co potwierdzają oświadczenia współautorów. Habilitantce nie udało się uzyskać środków finansowych ze źródeł zewnętrznych na te badania. Były one finansowane wyłącznie z grantów uczelnianych oraz grantu badawczego uzyskanego w ramach Studenckiego Towarzystwa Naukowego.

Celem podjętych przez Habilitantkę badań było określenie farmakokinetyki oraz farmakodynamiki kwasu mykofenolowego (MPA) u dzieci z zespołem nerczycowym leczonych mykofenolanem mofetylu (MMF), a także analiza otrzymanych wyników pod kątem ich użyteczności w TDM. Praca realizowana była we współpracy z Kliniką Nefrologii

Dziecięcej i Nadciśnienia Tętniczego Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Podjęcie powyższego tematu jest w pełni uzasadnione, gdyż MMF jest podawany dzieciom z zespołem nerczycowym zgodnie ze wskazaniem pozarejestacyjnym (off-label use) i niewiele jest danych literaturowych dotyczących farmakokinetyki i farmakodynamiki jego aktywnego metabolitu - MPA w tej grupie chorych.

Aby zrealizować założony cel, w Publikacji 1 podjęto próbę oszacowania docelowych wartości parametrów farmakokinetycznych MPA u dzieci z zespołem nerczycowym leczonych MMF. W pracy poszukiwano również korelacji pomiędzy MPA, wolnym MPA (fMPA) i jego glukuronidem (MPAG) a wybranymi czynnikami klinicznymi i parametrami biochemicznymi. Badania prowadzone były w grupie 24 dzieci w wieku od 3 do 18 lat, które leczone były MMF w połączeniu z kortykosteroidami. Próbkę krwi pobierano w 8 punktach czasowych. Do oznaczenia stężeń MPA i MPAG zastosowano metodę HPLC-UV, natomiast do oznaczenia fMPA metodę HPLC-FLD. W wyniku przeprowadzonej analizy danych stwierdzono ciekawe zależności. Między innymi, zaobserwowano, że stężenia MPA, fMPA i MPAG korelowały dodatnio z odpowiednimi wartościami  $AUC_{0-12}$ , klirens MPA był większy, a  $AUC_{0-12}$  i stężenie maksymalne ( $C_{max}$ ) MPA i fMPA były niższe u dzieci leczonych MMF dłużej. Ponadto u dzieci, u których  $C_{trough}$  MPA było wyższe od  $2 \mu\text{g/ml}/600 \text{ mg/m}^2$  przeżycie wolne bez wznowy białkomoczu było istotnie dłuższe niż u dzieci z  $C_{trough}$  poniżej  $2 \mu\text{g/ml}/600 \text{ mg/m}^2$ . Co więcej, wykazano, że aby zapewnić bezpieczną i skuteczną terapię MMF u dzieci z zespołem nerczycowym, docelowa wartość  $AUC_{0-12}$  MPA powinna wynosić powyżej  $60 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .  $C_{trough}$  fMPA było niższe u dzieci z białkomoczem, a średnia wartość  $AUC_{0-12}$  dla MPAG była porównywalna w obu grupach dzieci. W oparciu o uzyskane wyniki stwierdzono, że u dzieci z zespołem nerczycowym wartości parametrów farmakokinetycznych MPA, takich jak  $AUC_{0-12}$ , zapobiegające wystąpieniu białkomoczu są wyższe niż np.  $AUC_{0-12}$  MPA rekomendowane u chorych po transplantacji nerki. Stwierdzono, że monitorowanie stężeń metabolitów MMF jest uzasadnione w tej populacji w przypadku, gdy  $C_{trough}$  MPA  $< 2 \mu\text{g/ml}$ . Nie zaobserwowano różnic w wartościach parametrów farmakokinetycznych MPA, fMPA i MPAG ze względu na wiek i płeć dzieci. Szkoda, że w analizie danych nie wykorzystano modelowania populacyjnego, co być może uwidoczniliby zależności pomiędzy parametrami farmakokinetycznymi a biochemicznymi i danymi demograficznymi, albo analizy kompartmentowej celem opisanego przy pomocy odpowiednich parametrów krążenia jelitowo-wątrobowego MPA.

W Publikacji 2 podjęto próbę zastosowania po raz pierwszy w grupie dzieci z zespołem nerczycowym leczonych MMF strategii ograniczonej liczby próbek (LSS) dla MPA celem oszacowania 12-godzinnego AUC na podstawie równania regresji wielokrotnej w oparciu o dwa programy komputerowe: Statistica i R, a następnie przeprowadzono walidację otrzymanych równań. W badaniach tych lepsze wyniki uzyskano dla LSS przy trzech punktach czasowych w porównaniu z wynikami dla LSS opierającymi się na jednym lub dwóch stężeniach MPA. Przeprowadzona walidacja wykazała, że wyniki uzyskane z zastosowaniem LSS przy użyciu programu R charakteryzowały się lepszym dopasowaniem. Pomimo że wyniki uzyskane dla LSS składającego się ze stężeń C1, C3, C6 były najlepsze, to w praktyce klinicznej bardziej przydatna byłaby LSS składająca się ze stężeń C0, C1, C3 lub C0, C1, C2. Zaproponowane przez Habilitantkę równania mogą stanowić użyteczne narzędzie do prowadzenia TDM u dzieci z zespołem nerczycowym otrzymujących MMF, przyczyniając się do zwiększenia skuteczności leczenia tej choroby.

Publikacja 3 dotyczy badań farmakokinetyczno-farmakodynamicznych, w ramach których oceniano stopień zahamowania aktywności dehydrogenazy inozynomonofosforanowej (IMPDH) przez MPA, aby ustalić docelowe wartości parametrów farmakokinetycznych MPA u pacjentów leczonych MMF. Aby zrealizować założony cel, najpierw, stosując zmodyfikowaną w ramach tej pracy metodę oznaczenia aktywności IMPDH w mononuklearnych komórkach krwi (PBMC) pochodzących od zdrowych ochotników, a następnie w PBMC zebranych od 12 dzieci z zespołem nerczycowym leczonych MMF, u których oznaczono także stężenia MPA. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że u dzieci z zespołem nerczycowym maksymalna odpowiedź farmakologiczna, czyli najniższa aktywność IMPDH wystąpiła równocześnie z najwyższym stężeniem MPA. Aktywność IMPDH może być więc traktowana jako biomarker terapii MMF u dzieci z zespołem nerczycowym, jednak konieczne jest ustalenie wartości aktywności IMPDH, które powinny być osiągnięte w celu skutecznej i bezpiecznej terapii MMF w tej grupie chorych. Posiadając takie dane, Habilitantka mogła pokusić się o przeprowadzenie analizy farmakodynamicznej celem wyznaczenia indywidualnych parametrów, takich jak  $IC_{50}$ , które mogłyby być przydatne do określenia optymalnej dawki MMF u poszczególnych chorych.

Celem prac opisanych w Publikacji 4 była ocena możliwości zastosowania LSS dla MPA, dostępnych w literaturze i wyznaczonych za pomocą MLR do obliczenia  $AUC_{pred}$  u dzieci z zespołem nerczycowym leczonych MMF. Oceniono praktyczność różnych LSS, jak również wyznaczono optymalne punkty czasowe mające służyć terapii monitorowanej stężeniem MPA we krwi. Przeanalizowano 29 prac opublikowanych w latach 1998-2020 dotyczących zarówno

dorosłych pacjentów po transplantacji narządu litego, jak i pacjentów pediatrycznych po transplantacji nerki, z zespołem nerczycowym i toczeniem rumieniowatym. W przypadku LSS obliczonych dla stężeń MPA oznaczonych metodą HPLC, za pomocą 2 najlepszych równań u ponad 60% dzieci udało się oszacować  $AUC_{pred}$  MPA z błędem nieprzekraczającym 15%. W odniesieniu do LSS opracowanych na podstawie MPA oznaczonego metodami enzymatycznymi, siedem spełniało stawiane wymogi, a dla trzech LSS,  $AUC_{pred}$  mieściło się w granicach  $\pm 15\%$   $AUC_{0-12}$  u ponad 60% dzieci. Ponadto wyniki tych badań wskazują, że aby dokładnie oszacować  $AUC_{pred}$  dla MPA u dzieci z zespołem nerczycowym, próbki krwi powinny być pobierane 1 i 2 godziny po podaniu MMF oraz w okolicy występowania drugiego stężenia maksymalnego MPA (czyli 6-12 godzin po podaniu leku).

Całość tego cyklu zamyka praca pogładowa (Publikacja 5), której celem był przegląd literatury pod kątem LSS dla MPA opracowanych na podstawie równania regresji wielokrotnej oraz analiza najczęściej występujących w LSS punktów czasowych u pacjentów leczonych MMF z powodu różnych wskazań. Na podstawie zebranych danych literaturowych, wyodrębniono cztery LSS dla MPA (dla dorosłych pacjentów po transplantacji nerki, serca i trzustki oraz dzieci po transplantacji nerki) i jedno dla fMPA (dla dorosłych pacjentów po transplantacji wątroby), które charakteryzowały się najlepszymi wynikami walidacji. W podsumowaniu stwierdzono, że różne najczęstsze punkty czasowe zawarte w LSS dla dorosłych pacjentów (C2 i C4) i pacjentów pediatrycznych (C0 i C2) wskazują na potrzebę indywidualnego podejścia terapeutycznego w każdej grupie leczonej MMF.

Celem badań przedstawionych w Publikacji 6 była ocena aktywności IMPDH i farmakokinetyki MPA i MPAG u dzieci z zespołem nerczycowym leczonych MMF. Ponadto przeanalizowano korelacje pomiędzy farmakodynamiką oraz farmakokinetyką MPA a kilkoma parametrami biochemicznymi. Do badań włączono 21 dzieci w wieku od 4 do 16 lat. Próbkę krwi pobierano w tych samych czasach, co w Publikacji 3. Do oznaczeń stężeń badanych leków i IMPDH w PBMC chorych stosowano opracowane w publikacji 3 metody analityczne. Analiza uzyskanych wyników wykazała, że u dzieci z zespołem nerczycowym występuje duże zróżnicowanie wielkości parametrów farmakokinetycznych, jak i farmakodynamicznych. Podobnie jak w Publikacji 3, najniższą aktywność IMPDH obserwowano w tym samym czasie, w którym stężenie MPA było najwyższe. Zmierzona aktywność IMPDH nie była zależna od wieku i płci dzieci.

Przedstawione osiągnięcie dostarcza wielu interesujących i bardzo użytecznych, z klinicznego punktu widzenia, danych dotyczących farmakokinetyki i farmakodynamiki MPA u dzieci z zespołem nerczycowym. W wyniku przeprowadzonych badań zaproponowało

minimalną docelową wartość  $AUC_{0-12}$  MPA, która powinna zostać osiągnięta u dzieci z tym zespołem chorobowym, aby uniknąć nawrotu białkomoczu oraz opracowano LSS dla MPA w tej populacji chorych. Ponadto zmodyfikowano i zwalidowano metodę, która pozwoliła oszacować po raz pierwszy aktywność IMPDH w PBMC dzieci z zespołem nerczycowym. Wyniki uzyskane przez Habilitantkę mogą zostać z powodzeniem wykorzystane podczas prowadzenia terapii pod kontrolą stężenia MPA we krwi w badanej populacji chorych.

### **Dorobek naukowo-dydaktyczny i organizacyjny**

Od początku kariery naukowej Habilitantka interesowała się farmakokinetyką kliniczną leków przeciwnowotworowych i immunosupresyjnych. Dorobek publikacyjny poza cyklem, który obejmuje 19 prac o łącznym impact factor 25,52 (468 KBN/MNiSW) jest spójny i niemal w całości poświęcony farmakokinetyce klinicznej wyżej wymienionych leków. W tych pracach Habilitantka była pierwszym autorem 10 razy. Przed osiągnięciem stopnia doktora dr Sobiak była współautorem bądź autorem 8 prac. Liczba cytowań wszystkich prac Habilitantki to 116 (bez autocytowań 93), indeks Hirscha - 6. Wyniki badań prezentowane były również na 18 konferencjach krajowych i zagranicznych. Badania te finansowane były z grantów uczelnianych dla młodych pracowników do 35 r. ż. życia. Habilitantka pozyskała też środki na badania ze źródeł zewnętrznych. Od października 2021 r. kieruje projektem NCN Miniatura 5 pt. „*Opracowanie metody oznaczania kwasu mykofenolowego w ślinie u dzieci z zespołem nerczycowym leczonych mykofenolanem mofetylu – badania wstępne*”, a od czerwca 2022 r. bierze udział jako autor w projekcie „*E-materiały dla branży: opieki zdrowotnej, pomocy społecznej, ochrony bezpieczeństwa osób i mienia*”, współfinansowanym ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego. Realizując swoje badania współpracowała z kilkoma jednostkami naukowymi macierzystej Jednostki, jak również wieloma jednostkami naukowymi krajowymi, w tym szpitalami i klinikami.

Liczba odbytych szkoleń jest znaczna, jednak miały one miejsce wyłącznie w ośrodkach krajowych. Habilitantka uczestniczyła w warsztatach dotyczących metodologii badań naukowych, komunikacji naukowej, komórek macierzystych, statystyki w medycynie, modelowania PK/PD, wykorzystania programu Monolix oraz spektrometrii mas. W latach 2019 – 2021 Habilitantka brała udział w trzech szkoleniach edukacyjnych realizowanych w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój 2014-2020, a współfinansowanych ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego POWR.03.05.00-00-Z084/17-00. W maju i lipcu 2022 odbyła miesięczny staż naukowy w Zakładzie Chemii Leków Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pod kierownictwem dr hab. n. farm. Tomasza Pawińskiego.

Szkolenie dotyczyło prowadzenia obliczeń i walidacji metody strategii ograniczonej liczby próbek w programie komputerowym R. Brak jest w dorobku osiągnięć w zakresie oceny wniosków o finansowanie badań, przyznanie nagród naukowych czy dydaktycznych, jak również współpracy z otoczeniem społecznym i gospodarczym. Zbyt słabo zaznaczona jest aktywność w więcej niż jednej uczelni, czy instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej.

Dr Joanna Sobiak jest doświadczonym pracownikiem dydaktycznym. Od 2008 roku prowadzi zajęcia na kierunku farmacja, tj. ćwiczenia laboratoryjne oraz seminaria z chemii fizycznej ze studentami II roku i ćwiczenia z farmakokinetyki ze studentami IV roku, a także na kierunku analityka medyczna, tj. ćwiczenia laboratoryjne i seminaria z chemii fizycznej ze studentami I roku oraz ćwiczenia z farmakokinetyki z elementami terapii monitorowanej ze studentami IV roku. Co więcej, od roku 2021 prowadzi ćwiczenia laboratoryjne z przedmiotu chemia fizyczna na kierunku inżynieria farmaceutyczna (studia I stopnia), a od roku 2022 ćwiczenia laboratoryjne i seminaria z przedmiotu techniki chromatograficzne na kierunku biotechnologia medyczna (studia II stopnia). Była też opiekunem 8 prac magisterskich. Praca magisterska wykonana pod opieką Habilitantki zajęła III miejsce w 49. Wydziałowym Konkursie Prac Magisterskich. Prowadziła też zajęcia z zagranicznymi studentami farmacji w ramach tzw. szkoły letniej. Ponadto była lub jest kierownikiem specjalizacji w ramach szkolenia specjalizacyjnego z farmacji klinicznej oraz prowadziła wykłady w ramach kursu podyplomowego „Podstawy farmakologii klinicznej dla farmaceutów” w ramach szkoleń specjalizacyjnych z farmacji szpitalnej. W latach 2020-2021 była opiekunem naukowym grantu studenckiego w ramach Studenckiego Towarzystwa Naukowego.

Habilitantka udzielała się na macierzystym Wydziale organizacyjnie. Była recenzentką w I etapie 56. Wydziałowego Konkursu Prac Magisterskich na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, a także członkiem Jury finału Konkursu, jak również członkiem Komitetu Organizacyjnego studenckiej konferencji naukowej 57. i 58. Wydziałowego Konkursu Prac Magisterskich Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. O jej pozycji w nauce światowej może świadczyć fakt, że od lutego 2021 pełni funkcję redaktora gościnnego w dwóch woluminach wydania specjalnego czasopisma *Pharmaceutics* (IF 6.525). Ponadto była recenzentem 47 prac naukowych w czasopiśmie o zasięgu krajowym i międzynarodowym oraz monografii pt. „Kopernikańskie Seminarium Doktoranckie. Na pograniczu chemii, biologii i fizyki - rozwój nauk. Tom 2”. Należy również do kilku towarzystw. Od lutego 2020 r. jest członkiem Wydziału IV Nauk Medycznych Poznańskiego Towarzystwa Przyjaciół Nauk (PTPN), a od czerwca 2021 r. pełni

funkcję sekretarza Komisji Farmaceutycznej PTPN. Habilitantka posiada także osiągnięcia popularyzujące naukę. W lipcu 2018 r. brała udział w programie Future Docs Abroad, adresowanym do uczniów szkół średnich ze Stanów Zjednoczonych. Zorganizowała również zajęcia - warsztaty małego chemika dla przedszkola Akademia Odkrywców w Krośnie.

Osiągnięcia Habilitantki zostały docenione przez władze Uczelni. Podczas studiów doktoranckich otrzymała stypendium za wyniki naukowe oraz wyróżnienie rozprawy doktorskiej nadane przez Radę Wydziału Farmaceutycznego UMP. Ponadto uzyskała indywidualną nagrodę naukową za pracę doktorską oraz kilka zespołowych nagród naukowych Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

### **Podsumowanie**

Biorąc pod uwagę wartościowy dorobek naukowy, który został istotnie zwiększony po uzyskaniu stopnia doktora oraz przedstawione osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne, należy uznać, że dr n. farm. Joanna Sobiak jest doskonale zapowiadającym się pracownikiem naukowo-dydaktycznym, o dużym doświadczeniu w badaniach z zakresu farmakokinetyki klinicznej, umiejącym współpracować z lekarzami i innymi pracownikami służby zdrowia oraz posiadającym duże umiejętności warsztatowe. Osiągnięcie naukowe, przedstawione jako cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w impaktowanych czasopismach naukowych stanowi znaczący wkład Habilitantki w rozwój dyscypliny nauki farmaceutycznej. W związku powyższym stwierdzam, że zarówno oceniane osiągnięcie naukowe, jak i cały dorobek naukowy spełniają kryteria określone w art. 219 ust. 1 pkt. 1-3 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 z późn. zm.), a Habilitantka jest w pełni przygotowana do samodzielnej pracy naukowej. Dlatego też rekomenduję nadanie dr n. farm. Joannie Sobiak stopnia doktora habilitowanego.

*Elżbieta Wyska*

prof. dr hab. Elżbieta Wyska