



UNIwersytet
MEDYCZNY
W ŁODZI

KATEDRA IMMUNOLOGII KLINICZNEJ I REUMATOLOGII
KLINIKA IMMUNOLOGII I ALERGII
92-213 Łódź, ul. Pomorska 251,
e-mail: anna.dlugosz@umed.lodz.pl
tel. 42 272 53 80, fax: 42 678-22-92

Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marek L. Kowalski

Łódź, 04.03.2021r.



OCENA

**osiągnięć naukowych, aktywności naukowej, dorobku dydaktycznego
i popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej
doktor nauk farmaceutycznych Beaty Kalety
w postępowaniu habilitacyjnym w oparciu o osiągnięcie naukowe:
„Rola osteopontyny i polimorfizmu jej genu jako wskaźnika diagnostycznego i
predykcyjnego wybranych stanów patologicznych ”**

Doktor nauk farmaceutycznych Beata Kaleta ukończyła studia na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w roku 2009, uzyskując dyplom magistra farmacji na podstawie pracy magisterskiej: *„Polimorfizm Fokl genu kodującego receptor VDR u pacjentów ze stłuszczeniem i marskością wątroby”*. W 2013r. uzyskała stopień doktora nauk farmaceutycznych na podstawie rozprawy doktorskiej: *„Polimorfizm receptora witaminy D i receptora TLR4 u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym, otyłością olbrzymią i osteoporozą”*. Od 2012 roku pracuje w Zakładzie Immunologii Klinicznej Instytutu Transplantologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, najpierw na stanowisku Asystenta, a od 2013 roku do chwili obecnej na stanowisku Adiunkta.

Ocena osiągnięcia naukowego

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe stanowi monotematyczny cykl 6 prac opublikowanych w latach 2014-2020 pod zbiorczym tytułem *„Rola osteopontyny i polimorfizmu jej genu jako wskaźnika diagnostycznego i predykcyjnego wybranych stanów patologicznych”*. W/w. cykl prac posiada sumaryczny Impact Factor = 16,641 oraz 350 pkt. MNiSW. W skład osiągnięcia naukowego wchodzi następujące prace:

- [1] **Kaleta B.** The role of osteopontin in kidney diseases. *Inflamm Res.* 2019 Feb;68(2):93-102. doi: 10.1007/s00011-018-1200-5.
- [2] **Kaleta B, Krata N, Zagożdżon R, Mucha K.** Osteopontin Gene Polymorphism and Urinary OPN Excretion in Patients with Immunoglobulin A Nephropathy. *Cells.* 2019 May 31;8(6):524. doi: 10.3390/cells8060524
- [3] **Kaleta B.** Role of osteopontin in systemic lupus erythematosus. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2014 Dec;62(6):475-82. doi: 10.1007/s00005-014-0294-x
- [4] **Kaleta B, Mróz P, Górski A, Łukaszkiwicz J, Woźniacka A, Bogaczewicz J.** The preliminary association study of osteopontin 707 C/T polymorphism with systemic lupus erythematosus in a Polish population. *Postepy Dermatol Alergol.* 2020 Apr;37(2):190-194. doi: 10.5114/ada.2019.83499
- [5] **Kaleta B.** Osteopontin enhances donor-specific alloreactivity of human peripheral blood mononuclear cells. *J Pre Clin Clin Res* 2019 (13(3): 106-109
- [6] **Kaleta B, Boguska A.** Sildenafil, a Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor, Downregulates Osteopontin in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2017 Aug;65(4):347-353. doi: 10.1007/s00005-017-0455-9.

W przedłożonym do oceny osiągnięciu naukowym Habilitantka przedstawiła dwie publikacje poglądowe oraz 4 oryginalne - we wszystkich jest pierwszym autorem, jak również autorem korespondencyjnym. W każdej z prac Autorka wniosła zasadniczy wkład w efekt końcowy w postaci publikacji. Na podstawie dołączonych oświadczeń współautorów nie można mieć zastrzeżeń co do istotnej roli Habilitantki w przygotowaniu osiągnięcia naukowego. Wartość współczynnika wpływu IF cyklu wskazuje na wysoki poziom naukowy przedłożonych publikacji.

Cykl prac składających się na osiągnięcie naukowe dr n. farm. Beaty Kalety rozpoczyna publikacja przeglądowa. Autorka ukazuje w niej udział osteopontyny w patologii przewlekłych chorób nerek obejmujących: choroby z autoagresji, kamicę nerkową i nefropatię, w tym cukrzycową, jak również ostrego odrzucenia przeszczepionej nerki. Publikacja ta jest wyrazem upatrywania przez Habilitantkę w osteopontynie, obecnej w świadomości naukowców już od 40 lat, markera prognostycznego i terapeutycznego tychże stanów chorobowych.

W drugiej publikacji cyklu Autorka zadaje pytanie czy rozwój IgA nefropatii może zależeć od polimorfizmu genu SPP1 - genu kodującego osteopontynę - i czy sam poziom osteopontyny w moczu wiąże się z występowaniem tego polimorfizmu. Na podstawie wyników uzyskanych w tej pracy Habilitantka wysnuwa wniosek wskazujący na istnienie

zależności między polimorfizmem genu SSP1 (rs1126616 oraz rs9138), a stężeniem osteopontyny w moczu oraz zwiększonym ryzykiem rozwoju IgA nefropatii. Zdaniem Autorki typowanie genu SSP1 wraz z oznaczaniem poziomu osteopontyny w moczu może być pomocne w ocenie ryzyka rozwoju IgA nefropatii.

Trzecia praca cyklu, przeglądowa, traktuje o osteopontynie, jako ważnym czynnikiem w patogenezie rumieniowatego toczenia układowego (SLE). Habilitantka dokonuje przeglądu literatury i wskazuje na udział osteopontyny w rozwoju SLE oraz istnienie zależności między poziomem osteopontyny, a wyznacznikami zapalenia (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-18, przeciwciała IgM i i IgG oraz autoprzeciwciała anty-ds-DNA). Podkreśla jednak, iż związek polimorfizmów SSP1 z rozwojem i przebiegiem SLE jest obecnie niejasny, a wiele prac z zakresu tejże tematyki ukazuje odmienne lub rozbieżne rezultaty.

Dlatego też w czwartej publikacji cyklu, oryginalnej, Habilitantka podejmuje próbę oceny związku polimorfizmu genu SPP1 z ryzykiem rozwoju oraz z aktywnością SLE w populacji polskiej. Dane uzyskane z analizy genetycznej zanalizowano w odniesieniu do wyznaczników klinicznych i diagnostycznych choroby. Wyniki zawarte w pracy wskazują na wyższe ryzyko rozwoju SLE u osób z polimorfizmem rs1126616 w populacji polskiej, co świadczy o nowatorskim charakterze badań, ale nie wykazują związku między tym polimorfizmem, a częstością występowania poszczególnych objawów klinicznych czy wartości parametrów laboratoryjnych.

Wziąwszy pod uwagę doniesienia sugerujące na możliwy udział osteopontyny w patogenezie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) występującej u niemałego odsetka pacjentów po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych (HSCT), w piątej publikacji, oryginalnej, Autorka bada wpływ osteopontyny na proliferację alloreaktywnych limfocytów w modelu *in vitro* z zastosowaniem jednojądrowych komórek krwi obwodowej (PBMCs). Model ten ma odzwierciedlać interakcje, do jakich może dochodzić między alloreaktywnymi limfocytami dawcy z limfocytami biorcy przeszczepionego narządu w patologii choroby GvHD. Wyniki badania wykazujące wyższy potencjał proliferacyjny alloreaktywnych PBMCs w obecności osteopontyny skłoniły Habilitantkę do wysunięcia propozycji oznaczania poziomu osteopontyny w surowicy krwi jako markera prognostycznego przydatnego w ocenie ryzyka wystąpienia choroby GvHD u pacjentów po HSCT.

W pracy finałowej niniejszego osiągnięcia, oryginalnej, Autorka bada wpływ sildenafilu, inhibitora fosfodiesterazy typu 5 stosowanego w leczeniu zaburzeń erekcji oraz

tętniczego nadciśnienia płucnego, na ekspresję osteopontyny przez jednojądrowe komórki krwi obwodowej (PBMCs) aktywowane PMA lub jonomycyną, pochodzące od 16 zdrowych mężczyzn. Wyniki uzyskane w pracy sugerują zależność od dawki właściwości sildenafilu hamujące ekspresję i produkcję osteopontyny przez PBMCs traktowane czynnikami aktywującymi.

Wyniki badań zawarte w cyklu habilitacyjnym wpisują się w nurt współczesnej medycyny, który dąży do identyfikacji, opracowania prostych i łatwo dostępnych markerów biologicznych, umożliwiających szybką diagnostykę chorób, a wraz z nią dobór odpowiednich terapii.

Należy zaznaczyć, iż realizację projektów badawczych opiera Habilitantka o narzędzia badawcze z obszaru biologii molekularnej oraz hodowli jednojądrowych komórek krwi obwodowej, które to metody nie wykraczają ponad standardową metodologię stosowaną w tego typu pracach. Autorka dokonuje spostrzeżenia dotyczącego ograniczonych możliwości interpretacyjnych uzyskanych wyników badań nad polimorfizmem genu SSP1 ze względu na nieliczne, jak na prace dotyczące oceny znaczenia polimorfizmów, grupy badane w obu publikacjach. Należy bowiem być świadomym, iż niewielka liczebność w grupach zakwalifikowanych do badań może wynikać z trudności związanych ze zgromadzeniem materiału biologicznego od chorych z IgA nefropatią czy rumieniowatym toczeniem układowym (SLE), które to choroby występują w populacji ogólnej nieczęsto.

Antycypacja Habilitantki zawarta w rozdziale Autoreferatu pt. *„Podsumowanie oraz praktyczne implikacje przeprowadzonych analiz”*, obejmująca potencjalne zastosowanie osteopontyny i polimorfizmu genu, jako wskaźników diagnostycznych i predykcyjnych stanów patologicznych nerek czy choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD), wysnuta na podstawie przedłożonych prac, wydaje się z klinicznego punktu widzenia spekulatywna i zbyt daleko idąca. Z przeprowadzonej dyskusji wynika jednak, że Habilitantka zdaje sobie sprawę, iż prace te mogą stać się raczej podstawą do kontynuacji badań mających na celu ostateczne określenie potencjalnej użyteczności osteopontyny jako markera różnych stanów patologicznych.

Podsumowując, osiągnięcie naukowe przedłożone do oceny charakteryzują: (1) konsekwentna analiza roli osteopontyny w wybranych stanach patologicznych, (2) podjęcie oryginalnego tematu, szczególnie w skali populacji polskiej, (3) wykorzystanie technik badawczych z zakresu biologii molekularnej oraz (4) realizacja badań we współpracy z innymi jednostkami naukowymi. Jest ono wyrazem istotnego wkładu

Habilitantki w obszar wiedzy obejmujący potencjalne znaczenie osteopontyny i polimorfizmu w genezie wybranych stanów patologicznych.

Ocena dorobku naukowo-badawczego

Dorobek naukowy dr n. farm. Beaty Kalety obejmuje 25 oryginalnych publikacji pełnotekstowych (w tym 17 w czasopismach posiadających Impact Factor), dwie prace poglądowe oraz jeden rozdział w podręczniku międzynarodowym. W 9 publikacjach Habilitantka jest pierwszym autorem; podobnie w 9 pracach pełni rolę autora korespondencyjnego. Łączny wskaźnik IF wynosi 44,327, a punktacja MNiSW - 1062 pkt., w tym po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych IF=43,970, a liczba punktów MNiSW 1042, co jednoznacznie wskazuje, że na dorobek Habilitantki składają się prace opublikowane już po uzyskaniu stopnia doktora. Indeks H=6 i liczba cytowań (73) (wg bazy Web of Science) nie są duże, jednakże w aktywności naukowej Habilitantki wyraźnie zaznacza się przyspieszenie aktywności naukowej, które dokonało się w latach 2019-2020, w których Habilitantka opublikowała 10 prac, w tym 7 jako pierwszy autor.

Dorobek naukowy Habilitantki poza sześcioma pracami wchodzącymi w skład osiągnięcia naukowego obejmuje publikacje będące owocem szerokiej współpracy z jednostkami naukowymi Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz jednostkami krajowymi. W ramach współpracy z Katedrą i Zakładem Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej WUM (od 2012 roku) Habilitantka prowadzi badania nad właściwościami immunomodulującymi selenowych polisacharydów, która zaowocowała jedną publikacją w czasopiśmie o wysokim IF. W ramach współpracy z I Katedrą i Kliniką Położnictwa i Ginekologii dr Beata Kaleta (2014-2015) pracowała nad zastosowaniem komórek macierzystych w leczeniu niepłodności (dwie prace oryginalne). W ramach współpracy z Kliniką Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych (od 2017 roku) pracowała nad kwestią immunomodulujących właściwości mezenchymalnych komórek macierzystych - projekty NCN i NCBiR (jedna publikacja). Brała, bądź nadal bierze udział w badaniach dotyczących aspektów immunologicznych w różnych stanach patologicznych we współpracy z innymi ośrodkami naukowymi (7 publikacji).

Ponadto Habilitantka brała udział w realizacji badań obejmujących udział witaminy D oraz znaczenia polimorfizmu genu receptora witaminy D w różnych stanach patologicznych, w ramach współpracy z ośrodkami naukowymi spoza WUM – Wojskowym

Instytutem Medycznym, Uniwersytetem Medycznym w Łodzi, Instytutem „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka, Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego. Niniejsza współpraca zaowocowała 8 publikacjami oraz dwiema nagrodami Rektora. Habilitantka jest współautorką 5 streszczeń prezentowanych na krajowych zjazdach naukowych. Z formy przedstawienia tej informacji w dokumencie obejmującym analizę bibliometryczną dorobku Habilitantki nie wynika czy Habilitantka brała aktywny udział w tych zjazdach i osobiście prezentowała wspomniane prace.

Dr n. farm. Beata Kaleta była kierownikiem dwóch projektów badawczych finansowanych przez Warszawski Uniwersytet Medyczny oraz wykonawczynią w kilku projektach Narodowego Centrum Nauki (OPUS), Narodowego Centrum Badań i Rozwoju, Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, Wojskowego Instytutu Medycznego oraz Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2013-2020 (łącznie 7).

Wobec powyższego należy podkreślić, iż współpraca z wieloma jednostkami w realizacji licznych projektów badawczych z różnych dziedzin medycyny świadczy o (1) wielokierunkowości zainteresowań naukowych Habilitantki, (2) cennej umiejętności współpracy w złożonym zespole badawczym, (3) swobodnym posługiwaniu się różnorodnymi technikami badawczymi, oraz (4) zdolności do zaznaczenia swojej roli, często trudno dostrzegalnej w szerokim środowisku klinicystów, tak ważnej dla pełnego zrozumienia złożonych mechanizmów patologicznych. Model rozwoju naukowego przyjęty przez Habilitantkę umiejscawia ją na polu wspólnym dla nauk podstawowych, głównie immunologii, z naukami klinicznymi, zatem stawia ją na obszarze medycyny translacyjnej, wymagającej interdyscyplinarnej perspektywy i otwiera nowe możliwości rozwoju jako samodzielnemu pracownikowi naukowemu.

Podsumowując, dorobek naukowy dr n. farm. Beaty Kalety spełnia wymogi ustawowe, uprawniające ją do uzyskania stopnia doktora habilitowanego.

Ocena dorobku dydaktycznego, popularyzatorskiego i współpracy międzynarodowej

W ramach działalności dydaktycznej Habilitantka odpowiada za organizację zajęć dydaktycznych prowadzonych w Zakładzie Immunologii Klinicznej WUM, prowadzi zajęcia dla studentów Wydziału Lekarskiego, Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, jak również dla studentów English Division. Brała udział w opracowaniu materiałów dydaktycznych z immunologii, immunologii klinicznej, immunopatologii i

immunodiagnostyki. Autorka jest obecnie promotorką pomocniczą jednej pracy doktorskiej. Jest członkinią Rady Programowej ds. przedmiotów przedklinicznych Wydziału Lekarskiego WUM (od 2019r.) oraz Zespołu ds. opracowania Regulaminu Centrum Transplantologii WUM (od 2020r.). Popularyzuje naukę i wiedzę o zdrowiu dla uczniów szkoły podstawowej oraz słuchaczy Uniwersytetu Trzeciego Wieku.

Z obowiązku Recenzenta należy podkreślić brak w dorobku Habilitantki pobytów naukowych w zagranicznych jednostkach naukowych, jak i udziału w realizacji projektów w międzynarodowych zespołach. Choć od 2016 roku dr Beata Kaleta recenzuje manuskrypty w impaktowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, a od 2015 roku jest członkinią Rady Redakcyjnej czasopisma *Austin Journal of Clinical Immunology*. Jest również autorką rozdziału w anglojęzycznej monografii *Genetic polymorphisms* (IntechOpen2017).

Podsumowując, wyżej wymieniona działalność świadczy o dużej aktywności Habilitantki na polu dydaktyki i organizacji nauki.

Wniosek końcowy

Uwzględniając obecnie obowiązujące kryteria *Prawa o szkolnictwie wyższym i nauce*, w odniesieniu do art. 2019 ust. 1 pkt. 2 i ustawy z dnia 20 lipca 2018r. (Dz. U. z 2020 poz 85 z późn. zm.), na podstawie przedłożonej do oceny dokumentacji obejmującej: osiągnięcie naukowe, dorobek naukowy, aktywność badawczą, organizacyjną, dydaktyczną i popularyzatorską, a także współpracę krajową i międzynarodową, a stanowiącej podstawę postępowania o nadanie dr n. farm. Beacie Kalecie stopnia naukowego doktora habilitowanego, zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie dr n. farm. Beaty Kalety do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Dr hab. n med. Maciej Chałubiński, profesor uczelni



Signed by /
Podpisano przez:

Maciej Zygmunt
Chałubiński
Uniwersytet
Medyczny w Łodzi

Date / Data: 2021-
03-04 17:10

Klinika Immunologii i Alergii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

