



UNIwersytet Medyczny w Lublinie
KATEDRA FARMAKOLOGII DOŚWIADCZALNEJ I KLINICZNEJ

ul. Jaczewskiego 8b (Collegium Pathologicum), 20-090 Lublin

tel.: +48 81448 6450; faks: +48 81448 6451

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Kocki

Lublin, dn. 3 czerwca 2022 r.

Zgodnie z uchwałą nr 96/2022 z dnia 31.03.2022r. Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, o powołaniu mnie na recenzenta w postępowaniu habilitacyjnym w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne, przedkładam swoją opinię na temat osiągnięć naukowych oraz aktywności naukowej i przebiegu pracy zawodowej oraz dydaktycznej i organizacyjnej

dr n. farm. Agnieszki Gornowicz.

Swoją opinię opieram na przedłożonych mi dokumentach:

1. Kopia dokumentu potwierdzającego posiadanie stopnia doktora;
2. Autoreferat przedstawiający opis dorobku i osiągnięć naukowych w języku polskim;
3. Wykaz osiągnięć naukowych albo artystycznych, stanowiących znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki medyczne;
4. Wersje pełnotekstowe prac składających się na osiągnięcie naukowe;
5. Oświadczenia współautorów o indywidualnym wkładzie w publikacje wykazane jako osiągnięcia naukowe Habilitantki.
6. Analiza bibliometryczna dorobku Kandydatki;
7. Potwierdzenie odbycia stażu;
8. Potwierdzenia zaangażowania w realizację projektów badawczych;
9. Potwierdzenia złożenia oraz realizacji jako kierownik naukowy projektu, aplikacji grantowej;

Dane biograficzne i działalność zawodowa Habilitanta.

Dr n. farm. Agnieszki Gornowicz jest absolwentką Wydziału Biologii; kierunek biologia w zakresie biologii molekularnej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie. Dyplom magistra biologii z oceną bardzo dobrą uzyskała w 2009 roku. Podstawą uzyskania tytułu była wyróżniona praca magisterska pod tytułem: „Oznaczenie aktywności DPPIV w surowicy krwi chorych dzieci oraz hodowli komórkowej Caco-2”.

Stopień doktora nauk farmaceutycznych uzyskała na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w 2015 roku na podstawie rozprawy doktorskiej p.t. „Wpływ przeciwciała anty-MUC1 na aktywność przeciwnowotworową cisplatyny i berenilowych kompleksów platyny w komórkach raka piersi”. Promotorem rozprawy była prof. dr hab. Anna Bielawska.

Dr n. farm. Agnieszki Gornowicz w 2010 roku uzyskała dyplom oraz świadectwo uzyskania kwalifikacji w zawodzie technik farmaceutyczny.

W latach 2011-2015 dr Agnieszka Gornowicz odbyła studia doktoranckie w Samodzielnej Pracowni Biotechnologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Od 2015 roku do chwili obecnej, Kandydatka jest związana zawodowo z Samodzielną Pracownią Biotechnologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, gdzie była zatrudniona jako asystent, a od 2018 roku pracuje na stanowisku adiunkta.

W 2010 roku, przez 4 miesiące była zatrudniona/staż naukowy jako technolog w Zakładzie Immunologii i Patologii Rozrodu w Instytucie Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności PAN w Olsztynie.

Ocena osiągnięcia naukowego dr n. farm. Agnieszki Gornowicz składającego się z cyklu prac pod wspólnym tytułem „*Molekularne mechanizmy apoptozy i autofagii w terapii celowanej i chemioterapii nowotworów*”.

Osiągnięcie naukowe pt. „Molekularne mechanizmy apoptozy i autofagii w terapii celowanej i chemioterapii nowotworów” zgłoszone do postępowania habilitacyjnego stanowi cykl 7 prac naukowych, w tym 6 oryginalnych i 1 przeglądowej,

opublikowanych w czasopismach z IF (Oncology Letters, Oncology Reports, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, Molecules - dwie publikacje, PLOS ONE, International Journal of Molecular Sciences) w latach 2018–2021.

Sumaryczny *Impact Factor* cyklu publikacji wynosi 24,154. Łączna wartość bibliometryczna cyklu publikacji według punktacji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego zgodnie z rokiem opublikowania to 620 punktów.

Habilitantka we wszystkich pracach składających się na osiągnięcie naukowe jest pierwszym autorem. Zgodnie z przekazanymi przez Kandydatkę jak i zespołu współautorów oświadczeniami wynika, że udział dr Agnieszki Gornowicz w powstawaniu wszystkich prac polegał na współudziale w tworzeniu koncepcji projektu, przeprowadzeniu części doświadczalnej, analizie i interpretacji wyników, analizie statystycznej, przeglądzie piśmiennictwa, redakcji manuskryptu wraz z rycinami, przygotowaniu manuskryptu do druku i korespondencji z redakcją. Powyższe informacje wskazują, że Habilitantka pełniła wiodącą rolę w realizacji badań i przygotowaniu publikacji składających się na rozprawę habilitacyjną.

Głównym celem naukowym cyklu prac były nowatorskie badania związane z genezą i rozwojem komórek nowotworowych oraz pionierskie strategie farmakoterapii przeciwnowotworowej. Choroba nowotworowa jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonu pacjentów a liczba nowych zachorowań wzrasta z roku na rok. Według raportu Światowej Organizacji Zdrowia liczba nowo stwierdzonych przypadków chorób nowotworowych w 2020 roku wyniosła aż 19 milionów, a przewidywana liczba nowych przypadków wzrośnie do 22 milionów w ciągu następnych dziesięciu lat. W związku z tym ciągle są poszukiwane nowe, coraz bardziej bezpieczne i skuteczne terapie przeciwnowotworowe.

W pierwszej publikacji o charakterze przeglądowym (***Mucyna-1 (MUC1) jako obiecujący cel molekularny w terapii przeciwnowotworowej***) Habilitantka przedstawiła nową celowaną strategię leczenia nowotworów związaną z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko transbłonowej glikoproteinie typu I - mucynie 1 (MUC1). MUC1 została uznana przez National Cancer Institute za jeden z najważniejszych celów molekularnych w terapii przeciwnowotworowej. Badania naukowe wskazują, że MUC1 wchodzi w interakcje z

receptorami nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), który podlega nadmiernej ekspresji w różnych nowotworach, ponadto MUC1 bierze udział w zjawisku oporności lekowej i w hamowaniu indukcji apoptozy. Wzmożona ekspresja MUC1 wywołuje oporność komórek różnych typów nowotworów na wiele leków przeciwnowotworowych. Praca została opublikowana w Postęпах Higieny i Medycyny Doświadczalnej w 2019 roku (IF 0.878; MEiN: 40.000).

W drugiej publikacji (***Mechanism of anticancer action of novel berenil complex of platinum(II) combined with anti-MUC1 in MCF-7 breast cancer cells***) dr Agnieszka Gornowicz zbadała wpływ kombinacji przeciwciała skierowanego przeciwko MUC1 wraz z nowym berenilowym kompleksem platyny na molekularny mechanizm indukcji apoptozy w komórkach raka piersi MCF-7. Habilitantka wykazała, że mechanizm przeciwnowotworowego działania berenilowego kompleksu platyny(II) polega na indukcji zewnątrz- i wewnątrzpochodnej ścieżki apoptozy związanej ze wzrostem stężenia białka Bax, cytochromu c, kaspazy-8, kaspazy-9 oraz białka p53. Uzyskane wyniki wskazują, że zastosowanie wspomnianych przeciwciał anti-MUC1 może być istotne znaczenie w terapii estrogenozależnych komórek raka piersi MCF-7. Badania zostały opublikowane w czasopiśmie *Molecules* (IF 4,412; MNiSW 100,00).

W kolejnych pracach badawczych ***Monoclonal anti-MUC1 antibody with novel octahydropyrazino[2,1-a:5,4-a']diisoquinoline derivative as a potential multi-targeted strategy in MCF-7 breast cancer cells*** (*Oncology Reports*, IF 3,417; MNiSW 140,00) i ***Mucin 1 as a molecular target of a novel diisoquinoline derivative combined with anti-MUC1 antibody in AGS gastric cancer cells*** (*Molecules*; IF 4,412; MNiSW 100,00) Kandydatka oceniła (1) molekularny mechanizm przeciwnowotworowego nowego związku wraz z przeciwciałem anti-MUC1 w komórkach raka piersi MCF-7 oraz w komórkach raka żołądka AGS; (2) wpływ związków chemicznych (OM-86II oraz etopozydu) zastosowanych w formie monoterapii oraz w skojarzeniu z przeciwciałem anti-MUC1 na szereg białek związanych z inwazyjnością oraz metastazą komórek nowotworowych oraz (3) wpływ OM-86II oraz etopozydu na stężenie kinazy mTOR. Ponadto Habilitantka potwierdziła, że przeciwciało anti-MUC1 w skojarzeniu ze związkiem OM-86II posiada potencjał terapeutyczny przeciwko komórkom raka piersi oraz raka żołądka.

Publikacja piąta (***Anti-HER2 monoclonal antibodies intensify the susceptibility of human gastric cancer cells to etoposide by promoting apoptosis, but not autophagy***) tematycznie łączy się z wynikami zaprezentowanymi w poprzednich publikacjach i przedstawia wpływ terapii ukierunkowanej na receptor naskórkowego czynnika wzrostu HER2, który ulega nadmiernej ekspresji w różnych nowotworach, w tym w raku żołądka. Habilitantka wykazała, że połączenie etopozydu z pertuzumabem lub trastuzumabem indukowało programowaną śmierć komórek poprzez zewnątrz- i wewnątrzpochodne szlaki apoptotyczne w komórkach raka żołądka AGS, ale nie wpływało na autofagię. Praca naukowa została opublikowana w Plos One w 2021 roku (IF 3,240; MNiSW 100,00).

W szóstej publikacji (***The Effect of Novel 7-methyl-5-phenyl-pyrazolo[4,3-e]tetrazolo[4,5-b] [1,2,4]triazine Sulfonamide Derivatives on Apoptosis and Autophagy in DLD-1 and HT-29 Colon Cancer Cells***). Kandydatka skupiła się na ocenie wpływu dwóch nowo zsyntetyzowanych sulfonamidowych pochodnych 1,2,4-triazyny (MM124, MM137) na proces autofagii w liniach komórkowych raka okrężnicy i wykazała po raz pierwszy, że nowe związki wpływają w istotny sposób na białka związane z mechanizmami kontrolującymi śmierć komórki. Praca naukowa została opublikowana w International Journal of Molecular Sciences w 2020 roku (IF 5,924; MEiN: 140.000).

Podobnie w ostatniej z prac oryginalnych (***The Anticancer Action of a Novel 1,2,4-Triazine Sulfonamide Derivative in Colon Cancer Cells***), która została opublikowana w Molecules (IF 4,412; MEiN: 100.000), Autorka podjęła próbę oceny molekularnych mechanizmów działania cytotoksycznego oraz antyproliferacyjnego nowej pochodnej sulfonamidowej w liniach komórkowych raka okrężnicy DLD-1 oraz HT-29. Uzyskane wyniki są pionierskie i wskazują na specyficzne działania przeciwnowotworowe nowego związku chemicznego.

Podsumowując, zbiór powyższych prac jest spójnym, pionierskim opracowaniem molekularnych mechanizmów działania przeciwnowotworowego nowych związków chemicznych, w tym przeciwciał monoklonalnych.

Stwierdzam, że przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe stanowi oryginalny i nowatorski wkład do współczesnej wiedzy oraz spełnia wymagania stawiane rozprawom habilitacyjnym.

Opinia na temat całokształtu dorobku naukowego habilitanta

Ocena osiągnięć naukowych

Habilitantka przed uzyskaniem stopnia doktora opublikowała 6 prac oryginalnych, o łącznym współczynniku IF=10,362 i punktów MEiN 420. Ponadto dr Agnieszka Gorniewicz referowała wyniki swoich badań na 6 konferencjach naukowych w Polsce oraz jeden raz w formie wystąpienia posterowego. Ponadto była współautorem 29 doniesień zjazdowych.

Po uzyskaniu stopnia doktora parametry osiągnięć naukowych wskazują na pełny rozwój naukowy Habilitantki. Kandydatka znacznie powiększyła swój dorobek naukowy i w tym okresie była współautorem 13 pełnotekstowych prac oryginalnych (w tym w 2 pracach jako pierwszy autor, a w 11 pracach w większości jako drugi autor) i współautorem 9 prac poglądowych znajdujących się w bazie *Journal Citation Reports* o łącznym współczynniku IF=55,808 oraz 1650 punktów MEiN). Ponadto Habilitantka jest współautorem 1 publikacji pełnotekstowej w suplemencie czasopisma (IF 4,293; 140 pkt MEiN);

Dr Agnieszka Gorniewicz w okresie po uzyskaniu stopnia doktora referowała prezentowała swój dorobek naukowy na 3 konferencjach naukowych krajowych oraz była współautorem 56 doniesień zjazdowych.

Łączna punktacja dorobku naukowego Habilitantki: *Impact Factor* - **70,463**; punkty MNiSW i punkty MEiN: łącznie **2140,00**.

Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science: **232**;

Liczba cytowań publikacji bez autocytowań według bazy Web of Science: **185**;

Indeks Hirscha = **8** (Web of Sciences Core Collection); = **9** (Web of Sciences All Databases)

Znaczący dorobek naukowy dr Agnieszki Gornowicz po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych charakteryzuje się spójnością tematyczną dotycząca badań molekularnych mechanizmów działania nowych, potencjalnych leków o wysokiej aktywności przeciwnowotworowej. Ponadto zainteresowania naukowe Habilitantki

dotyczą poszukiwania markerów choroby próchnicowej w ślinie niestymulowanej nastolatków a także markerów otyłości w ślinie niestymulowanej u kobiet.

Habilitationka wykonała 21 recenzji prac naukowych dla czasopism o zasięgu międzynarodowym. Była również członkiem Reviewer Board w czasopiśmie naukowym International Journal of Molecular Sciences (IF=5,9; MEiN=140).

Kandydatka kierowała 1 projektem NCN - Miniatura 1 i 9 uczelnianymi projektami badawczymi oraz była współwykonawcą w 29 projektach badawczych (w tym 1 NCN).

Nagrody i wyróżnienia

Dr Agnieszka Gonorowicz otrzymała sześciokrotnie, za osiągnięcia naukowe, nagrody Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Ocena dorobku dydaktycznego, organizacyjnego, popularyzatorskiego oraz informacje o współpracy krajowej i międzynarodowej

Dorobek dydaktyczny i popularyzujący naukę na obecnym etapie rozwoju naukowego Habilitationki oceniam na bardziej niż zadowalający.

Dr Agnieszka Gonorowicz prowadziła ćwiczenia laboratoryjne z przedmiotu Biotechnologia Farmaceutyczna dla studentów IV roku Farmacji na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej; z przedmiotu Biotechnologia Kosmetyków na kierunku Kosmetologia II stopnia oraz fakultety „Biotechnologia w medycynie regeneracyjnej” i zajęcia fakultatywne na międzynarodowych studiach doktoranckich. Ponadto prowadziła ćwiczenia specjalizacyjne dla studentów Farmacji i Kosmetologii m.in. w ramach międzynarodowej szkoły letniej. Od 2015 roku jest opiekunem studenckiego koła przy Zakładzie Biotechnologii. Bierze także udział w pracach grupy roboczej na kierunku Kosmetologia Wydziałowego Zespołu do Spraw Zapewnienia i Doskonalenia Jakości Kształcenia Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Prowadziła także warsztaty pt. „Immunoenzymatic evaluation of the anticancer activity of newly synthesized triazine derivatives” podczas międzynarodowej szkoły

letniej „Dyskurs naukowy i nowoczesne technologie badawcze a sukces naukowy” realizowanej przez Uniwersytet Medyczny w Białymstoku.

Habilitantka była promotorem 11 prac magisterskich oraz recenzentem 19 prac magisterskich, a także obecnie jest promotorem pomocniczym w 2 przewodach doktorskich. Niestety nie ma aktualnej informacji, czy przewody doktorskie zostały już zakończone.

Współpraca krajowa i międzynarodowa

Habilitantka współpracuje naukowo z Uniwersytetem we Lwowie (Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry); z Wydziałem Chemii Brooklyn College The City University of New York; z Siecią Badawczą Łukasiewicz – Instytut Chemii Przemysłowej, z Zakładem Farmacji, Chemii Kosmetycznej i Biotechnologii w Warszawie; Zakładem Chemii Organicznej, Instytut Chemii Organicznej PAN w Warszawie; Uniwersytetem Przyrodniczo-Humanistycznym w Siedlcach oraz z wieloma Zakładami naukowymi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Podsumowując, przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe i dotychczasowy dorobek naukowy oraz dydaktyczny i organizacyjny spełniają formalne kryteria wymagane dla przewodów habilitacyjnych zgodnie z ustawą z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce i uzasadniają nadanie Pani dr n. farm. Agnieszce Gornowicz stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Na tej podstawie mam zaszczyt przedstawić Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie Pani dr n. farm. Agnieszki Gonorowicz do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.



Prof dr hab. n. med. Tomasz Kocki