

Prof. dr hab. Anna Herman-Antosiewicz
Katedra Biologii i Genetyki Medycznej
Wydział Biologii Uniwersytetu Gdańskiego
ul. W. Stwosza 59
80-308 Gdańsk
tel: 58 523 6034

Gdańsk, 2 grudnia 2022 r.



RPW/25764/2022
Data: 2022-12-21
UMB

Recenzja osiągnięcia naukowego oraz pozostałego dorobku
Pani dr Eweliny Piktel w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia
doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu,
w dyscyplinie nauki medyczne

Wykształcenie i praca zawodowa Kandydatki

Dr Ewelina Piktel jest absolwentką Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, gdzie obroniła pracę magisterską pt. *Ocena przeciwnowotworowego działania nowych analogów sildenafilu na komórki raka piersi MCF-7* (promotor: prof. dr hab. Anna Bielawska) i uzyskała tytuł magistra farmacji w 2012 r. Stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna uzyskała 24.11.2018 r. decyzją Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku na podstawie wyróżnionej rozprawy pt. *Aktywność przeciwnowotworowa nanocząstek magnetycznych sfunkcjonalizowanych analogami kationowych peptydów przeciwbakteryjnych* (promotor: prof. dr hab. Robert Bucki). Będąc słuchaczką studiów doktoranckich, brała już udział w realizacji projektów naukowych, a od 2019 roku jest zatrudniona na etacie adiunkta badawczego w Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku, najpierw w Samodzielnej Pracowni Techniki Mikrobiologicznych i Nanobiomedycznych (do końca maja 2015 r.), następnie w Zakładzie Mikrobiologii Lekarskiej i Inżynierii Nanobiomedycznej (do końca 2021 r.) i do obecnej chwili - w Samodzielnej Pracowni Nanomedycyny.

Ocena osiągnięcia naukowego przedstawionego jako cykl powiązanych tematycznie artykułów

Podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego przez panią dr Ewelinę Piktel jest osiągnięcie naukowe pt. *Niesferyczne nanocząstki złota w nowych metodach leczenia zakażeń i nowotworów*. Składa się na nie pięć spójnych tematycznie prac eksperymentalnych opublikowanych w latach 2020-2021, tzn.

1. **Piktel E**, Suprewicz Ł, Depciuch J, Cieśluk M, Chmielewska S, Durnaś B, Król G, Wollny T, Deptuła P, Kochanowicz J, Kułakowska A, Fiedoruk K, Maximenko A, Parlińska-Wojtan M, Bucki R. *Rod-shaped gold nanoparticles exert potent candidacidal activity and decrease the adhesion of fungal cells*. *Nanomedicine* 2020;15(28):2733-2752 [IF 5,307; Pkt. Min. 100]
2. **Piktel E**, Suprewicz Ł, Depciuch J, Chmielewska S, Skłodowski K, Daniluk T, Król G, Kołat-Brodecka P, Bijak P, Pajor-Świerzy A, Fiedoruk K, Parlinska-Wojtan M, Bucki R. *Varied-shaped gold nanoparticles with nanogram killing efficiency as potential antimicrobial surface coatings for the medical devices*. *Sci Rep.* 2021;11(1):12546 [IF 4,380; Pkt. Min. 140]
3. **Piktel E**, Wnorowska U, Depciuch J, Łysik D, Cieśluk M, Fiedoruk K, Mystkowska J, Parlińska-Wojtan M, Janmey PA, Bucki R. *N-acetyl-cysteine increases activity of peanut-shaped gold nanoparticles against biofilms formed by clinical strains of Pseudomonas aeruginosa isolated from sputum of cystic fibrosis patients*. *Infect Drug Resist.* 2022;15:851-871 [IF 4,003; Pkt. Min. 100]
4. **Piktel E**, Ościłowska I, Suprewicz Ł, Depciuch J, Marcińczyk N, Chabielska E, Wolak P, Wollny T, Janion M, Parlinska-Wojtan M, Bucki R. *ROS-mediated apoptosis and autophagy in ovarian cancer cells treated with peanut-shaped gold nanoparticles*. *Int J Nanomedicine.* 2021;16:1993-2011 [IF 6,400; Pkt. Min. 140]
5. **Piktel E**, Oscilowska I, Suprewicz Ł, Depciuch J, Marcińczyk N, Chabielska E, Wolak P, Głuszek K, Klimek J, Zieliński PM, Marzec MT, Savage PB, Parlińska-Wojtan M, Bucki R. *Peanut-shaped gold nanoparticles with shells of ceragenin CSA-131 display the ability to inhibit ovarian cancer growth in vitro and in a tumor xenograft model*. *Cancers* 2021;13(21):5424 [IF 6,639; Pkt. Min. 140]

Pozycja na liście autorów oraz deklaracje współautorów jednoznacznie wskazują na wiodącą rolę Habilitantki w powstaniu tych prac, zarówno na etapie koncepcyjnym, doświadczalnym jak i opracowaniu wyników oraz przygotowaniu publikacji. Oświadczenia zostały przygotowane wzorowo – każdy ze współautorów dokładnie informuje, co wniósł do pracy, co ułatwia określenie indywidualnego wkładu dr Piktela. Prace zostały opublikowane w bardzo dobrych czasopismach naukowych (łącznie IF=26,729) i wzbudziły duże zainteresowanie (cytowane ok. 60 razy mimo krótkiego czasu w obiegu).

Wykorzystanie nanocząstek w medycynie czy farmacji jest jednym z gorących tematów naukowych łączących wysiłki badaczy różnych dyscyplin, co nie dziwi gdyż właściwie dobrane mogą być skutecznymi lekami, nośnikami leków, substancjami użytymi do diagnostyki czy pokrywania materiałów medycznych. Habilitantka skupiła się na ustaleniu aktywności i mechanizmów działania niesferycznych nanocząstek złota, które do tej pory były słabo zbadane, szczególnie te o kształcie nanofistaszków. Nanocząstki były syntetyzowane i charakteryzowane za pomocą metod fizykochemicznych przez badaczki z Instytutu Fizyki Jądrowej PAN w Krakowie, prof. dr hab. Magdalenę Parlińską-Wojtan i dr inż. Joannę Depciuch. Następnie dr Piktel badała aktywności nanocząstek o różnym kształcie, czy wielkości w różnych modelach doświadczalnych, tzn. na ludzkich komórkach nowotworowych oraz na żyjących w planktonie lub w biofilmie komórkach bakterii i grzybów będących przyczyną chorób przewlekłych, zakażeń szpitalnych czy powikłań po zabiegach, szczególnie w przypadkach osłabionej odporności pacjenta. Wykorzystała adekwatne warunki hodowli, testy przeżywalności, a następnie przeprowadzała bardziej szczegółowe analizy przy użyciu mikroskopii sił atomowych (topografia komórek, ich adhezja do podłoża), mikroskopii fluorescencyjnej, cytometrii przepływowej, immunotechnik i innych metod szacujących m.in. stres

oksydacyjny, potencjał mitochondrialny, aktywności enzymów. Warte podkreślenia jest to, że Habilitantka nie ograniczyła się do hodowli w standardowych laboratoryjnych warunkach, ale często twórczo je modyfikowała, aby symulować warunki *in vivo*, np. zróżnicowane pH, obecność moczu czy zewnątrzkomórkowego DNA, podłoża na bazie materiału pochodzącego z medycznych urządzeń, jak cewniki urologiczne. Badania nad aktywnością antynowotworą testowanych nanosystemów doprowadziła do fazy badań na zwierzętach.

Uzyskane przez Nią rezultaty wskazują, że niesferyczne nanocząsteczki, szczególnie nanofistaszki:

- 1) efektywnie hamują wzrost grzybów drożdżopodobnych i pleśniowe (z rodzajów *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium* i *Cladosporium*, w tym szczepów laboratoryjnych i izolatów klinicznych), a także bakterii Gram-ujemnych i Gram-dodatnich (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus*, również lekoopornych wariantów). Jednocześnie, w stężeniach hamujących wzrost patogenów nie powodują hemolizy krwinek ludzkich. Są znacznie aktywniejsze niż klasyczne antybiotyki;
- 2) działają na kilku poziomach, tzn. osłabiają adhezję patogenów do podłoża i jego kolonizację, wzrost biofilmu, indukują stres oksydacyjny, permeabilizację błony komórkowej i lizę komórek, co może tłumaczyć ich szerokie spektrum działania;
- 3) są skuteczne na biofilmy tworzone przez *P. aeruginosa* izolowane od pacjentów z mukowiscydozą i mieszane wielogatunkowe biofilmy z *S. aureus* lub *C. albicans*. Rozrzedzają strukturę biofilmu, ale ich efektywność jest wzmocniona w obecności N-acetylocysteiny, która ma działanie mukolityczne. Działają synergistycznie z tobramycyną i są skuteczne również wobec szczepów opornych na ten antybiotyk;
- 4) hamują proliferację komórek nowotworu jajnika (linii SCOV-3) efektywniej niż klasyczne leki (cisplatyna paklitaksel, doksorubicyna), a u podłoża tej aktywności leży indukcja stresu oksydacyjnego i szlaku z udziałem JNK, co prowadzi do śmierci komórek. Indukują również autofagię, która przyczynia się do eliminacji komórek (choć szkoda, że nie pokazano, jak zahamowanie autofagii wpływa na żywotność komórek);
- 5) są doskonałym nośnikiem leku - zastosowano związek aktywny błonowo, cerageninę CSA-131 i taki nanosystem obniżał żywotność komórek *in vitro* i wzrost guza *in vivo* oraz - co istotne - przedłużał czas działania i wzmacniał aktywność leku. Co więcej, obniżał markery stanu zapalnego u myszy z guzem nowotworowym.

Wszystkie te prace są świetnie przemyślane i cechuje je kompleksowe podejście do postawionego problemu badawczego. Otrzymane rezultaty są wiarygodne, doskonale opracowane i przedyskutowane. Są na pewno oryginalne i nowatorskie, ważne z naukowego punktu widzenia oraz o dużym potencjale aplikacyjnym w profilaktyce i leczeniu zakażeń czy chorób nowotworowych. **Bez wątplenia stanowią znaczący wkład w rozwój dyscypliny nauki medyczne.** Z uznaniem stwierdzam, że osiągnięcie naukowe dr Piktel spełnia wymagania określone w art. 219 ust. 1 pkt 2b oraz w art. 219 ust. 2 Ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

Ocena pozostałej działalności naukowej

Dorobek publikacyjny dr Piktel poza pracami składającymi się na osiągnięcie naukowe to 47 publikacji, w większości w czasopismach z listy JCR (łącznie IF=167,995), na które składa się 16 prac przeglądowych i 31 prac eksperymentalnych.

Parametry bibliometryczne całego dorobku publikacyjnego Habilitantki, według bazy Web of Science w momencie przygotowania dokumentacji, to łączny IF = 218,485; liczba punktów MNiSW = 6180; liczba cytowań = 765 i indeks Hirscha = 17. Przed doktoratem dr Piktel była współautorką 23 publikacji oraz rozdziału w monografii, przy czym w 6 z tych pozycji jest pierwszą autorką, a w 4 pracach zajmuje drugą pozycję. Po obronie doktoratu opublikowała 29 prac, w tym w 8 jest pierwszą, a w 4 pracach - drugą autorką. Dorobek publikacyjny uzupełniają ponadto 42 doniesienia konferencyjne, z czego 9 ze zjazdów międzynarodowych. Dodam, że dorobek ten obejmuje lata 2015-2022. **Te dane świadczą o bardzo wysokim poziomie aktywności naukowej.**

Tematyka prac, które nie wchodzi w cykl składający się na osiągnięcie naukowe, dotyczy również poszukiwania i oceny aktywności terapeutyków przeciwgrzybiczych, antybakteryjnych i antynowotworowych oraz wykorzystania nanomateriałów jako nośników leków. Znaczna część badań dotyczyła analogów naturalnych peptydów przeciwbakteryjnych z grupy ceragenin, dla których badano mechanizmy ich działania przeciwdrobnoustrojowego lub w komórkach nowotworowych, zarówno jako pojedynczych terapeutyków jak i w połączeniu z nanocząstkami, w układach *in vitro* i *in vivo*. Bardzo ciekawe są prace wykonane na modelu zwierzęcym nad zastosowaniem rekombinowanej gelsoliny osoczowej w leczeniu sepsy i scharakteryzowanie mechanizmu tego zjawiska oraz odkrycie, że wimentyna jest koreceptorem dla wirusa SARS-CoV-2 podczas jego internalizacji do komórek gospodarza.

Wszystkie te nurty badawcze, których rezultatem są innowacyjne i kompleksowe prace o charakterze interdyscyplinarnym, Habilitantka prowadzi, biorąc udział w realizacji grantów we współpracy z licznymi ośrodkami. Dr Piktel współpracuje zarówno z badaczami z rodzimej jednostki (przede wszystkim wieloletnia współpraca z prof. dr hab. R. Buckim, ale też z pracownikami Zakładu Chemii Leków i Zakładu Analizy i Bioanalizy Leków Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku), jak i z badaczami z innych ośrodków w Polsce (Zakładu Nanomateriałów Funkcjonalnych oraz Zakładu Fizyki Doświadczalnej Układów Złożonych z Instytutu Fizyki Jądrowej im. Henryka Niewodniczańskiego Polskiej Akademii Nauk w Krakowie, Zakładu Mikrobiologii Klinicznej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach, Działu Diagnostyki i Terapii Gastroenterologicznej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach, Instytutu Inżynierii Biomedycznej Politechniki Białostockiej, Zakładu Polimerów i Syntezy Organicznej / Centrum BioNanoTechno w Instytucie Chemii Uniwersytetu w Białymstoku, Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie) i z zagranicy (Department of Chemistry and Biochemistry, Brigham Young University w USA, Department of Physiology and Institute for Medicine and Engineering, University of Pennsylvania w USA, Department of Chemistry, University of Rostock, Niemcy).

Co do doświadczenia pracy w więcej niż jednej uczelni, to pani dr Pikel nie ma na swoim koncie długoterminowego stażu naukowego. W 2020 r. odbyła 2 krótkoterminowe staże naukowe, kilkunastodniowy w Zakładzie Mikrobiologii Klinicznej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach oraz 2-miesięczny staż w ramach programu ERASMUS+ w University of Copenhagen w Danii. Miały one na celu poszerzenie wiedzy i umiejętności dotyczących pracy z mikroorganizmami lub specyfiki komórek nowotworowych oraz przyswojenie nowych technik do dalszej pracy nad opracowaniem skutecznych leków, co zostało z powodzeniem wykorzystane w publikacjach składających się na osiągnięcie naukowe.

Pani dr Pikel uczestniczyła w realizacji wielu projektów. Jako główny wykonawca lub wykonawca realizowała lub nadal realizuje 5 grantów finansowanych przez Narodowego Centrum Nauki. Były to granty OPUS 4 w latach 2015-2016 (*Antybakteryjne i immunomodulujące działanie nowych ceragenin i ocena potencjału ich zastosowania do leczenia zakażeń miejscowych*), OPUS 9 w latach 2016-2019 (*Rola gelsoliny osoczowej w patogenezie i leczeniu sepsy*), konkurs SZYBKA ŚCIEŻKA DOSTĘPU DO FUNDUSZY NA BADANIA NAD COVID-19 w latach 2020-2022 (*Udział wimentyny powierzchniowej w procesie infekcji komórek przez SARS-CoV-2*), HARMONIA 10 od 2019 r. (*Patofizjologiczne znaczenie sieci biopolimerów zawierających bakteriofagi typu Pfl w miejscu zakażenia*), OPUS 16 od 2019 r. (*Niesferyczne nanocząstki zawierające cerageniny jako innowacyjne podejście w rozwoju nowych substancji przeciwdrobnoustrojowych, immunomodulujących i stymulujących regenerację tkanek*).

Sama kierowała 1 projektem finansowanym przez NCN, PRELUDIUM 10 w latach 2016-2020 (*Immunomodulujące właściwości nanosystemów zawierających substancje aktywne błonowo oraz ich potencjał w terapii nowotworów lekoopornych*). Złożyła projekt w konkursie Sonata dotyczący projektowania i wykorzystania nanosystemów z cerageniną do celowanej terapii przeciwnowotworowej. Brała też udział w realizacji 40 projektów finansowanych ze środków Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (lata 2014-2022), z czego kierowała 8 projektami (lata 2016-2022).

Habilitantka jest współautorką zgłoszenia patentowego do Urzędu Patentowego Rzeczypospolitej Polskiej pt. „*Nanocząstki złota mające kształt fistaszka do zastosowania jako środki o aktywności przeciwdrobnoustrojowej i/lub sporobójczej, nanosystem, kompozycja farmaceutyczna i środek dezynfekcyjny zawierające takie nanocząsteczki oraz sposób dezynfekcji*” (P.433602).

Jej działalność naukowa była wielokrotnie nagradzana - nagrodami indywidualnymi pierwszego stopnia Rektora UMB (2020 i 2021 r.), stypendium naukowym Fundacji Polpharmy (2017 r.), stypendiami Rektora UMB dla najlepszych doktorantów (2015-2018).

Dr Pikel jest rozpoznawana przez międzynarodowe środowisko naukowe. Była gościnnym edytorem specjalnych wydań w czasopismach *Interational Journal of Molecular Sciences* (IF=5,9), *Molecules* (IF=4,4), *Pathogens* (IF=3,49). Od roku 2017 wielokrotnie była zapraszana do recenzowania manuskryptów przez redakcje m.in. *Advanced Science* (IF=16,8), *Molecules*, *International Journal of Medicine* (IF=6,4), *Oncotargets and Therapy* (IF=4,15), *Scientific Reports* ((IF=4,38), *Bioorganic Chemistry* (IF=5,04). Wykonała w sumie 26 recenzji w 17 czasopismach z listy JCR.

Całość dowodzi, że **dr Pikel** bardzo skutecznie działa na polu nauki oraz wykazuje aktywność w zakresie eksperckim.

Informacje o działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Pani dr Pikel jest zatrudniona na etacie badawczym, zatem nie ma obowiązków dydaktycznych. Niemniej, ma doświadczenie w tej materii, ponieważ prowadziła zajęcia, będąc na studiach doktoranckich (Biologia z genetyką, Biologia z parazytologią, Epidemiologia). Sprawowała opiekę nad studentami farmacji odbywającymi praktyki zawodowe w aptece, w której Habilitantka pracowała. Obecnie pełni funkcję promotora pomocniczego jednego słuchacza Szkoły Doktorskiej.

Habilitantka brała udział w organizacji posiedzeń naukowo-szkoleniowych na temat problemów w diagnostyce mikrobiologicznej (2019 r.) i organizacji kursów dla diagnostów laboratoryjnych ze specjalizacją Mikrobiologia medyczna (2021 i 2022 r.). Uczestniczyła w popularyzacji nauki - dwukrotnie współorganizowała warsztaty dotyczące mikroskopii sił atomowych w ramach Podlaskiego Festiwalu Nauki (2016 i 2017 r.). Od 2022 r. jest członkiem Akademii Młodych Uczonych PAN (5-letnia kadencja).

Angażuje się w prace na uczelni, np. w organizację kolejnych jednostek (Laboratorium Hodowli komórkowych czy Samodzielnej Pracowni Nanomedycyny). Była również zaangażowana w pozyskanie środków z MNiSW na zakup specjalistycznej aparatury badawczej w 2019 r. Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Mikrobiologów (od 2019 r.).

Podsumowując, działalność organizacyjną, dydaktyczną i popularyzatorską dr Pikel oceniam pozytywnie.

Wniosek końcowy

Biorąc pod uwagę całokształt dorobku dr Eweliny Pikel, uważam, że spełnia Ona wymogi stawiane do stopnia naukowego doktora habilitowanego określone w Ustawie z dn. 20 lipca 2018 roku, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2022 r., poz. 547 ze zm.). W związku z tym wnioskuję do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o nadanie dr Ewelinie Pikel stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Anne Klemen-Antosiewicz