

Prof. dr hab. n. med. Marek Drożdżik
Katedra Farmakologii
Pomorski Uniwersytet Medyczny

Ocena

Osiągnięcia naukowego, dorobku naukowego oraz aktywności naukowej dr Justyny Magdaleny Hermanowicz z Zakładu Farmacji Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Ocenę dokonano na podstawie otrzymanych dokumentów: autoreferatu, cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe, wykazu osiągnięć naukowych stanowiących znaczny wkład w rozwój dyscypliny.

Zgodnie z ustawą z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz. U. 2018, poz. 1668) Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce stopień doktora habilitowanego nadaje się osobie, która:

- 1) posiada stopień doktora;
- 2) posiada w dorobku osiągnięcia naukowe albo artystyczne, stanowiące znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny
- 3) wykazuje się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

Dr Justyna Magdalena Hermanowicz jest absolwentką studiów dziennych na Wydziale Farmaceutycznym Akademii Medycznej (obecnie Uniwersytet Medyczny) w Białymstoku. W 2006 roku uzyskała stopień magistra farmacji na podstawie pracy „Ocena wpływu tlenu azotu na aktywność i ekspresję prolidazy w hodowli fibroblastów skóry ludzkiej” (promotor pracy: prof. dr hab. Wojciech Miłyk). Po ukończeniu studiów od 2007 roku pracowała jako starszy technik - pracownik naukowo-techniczny w Zakładzie Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, od 2011 roku jako asystent naukowo-dydaktyczny w Zakładzie Farmakodynamiki, a następnie w Zakładzie Farmacji Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku jako asystent (2011 – 2014). Od roku 2014 do dnia dzisiejszego jest zatrudniona na stanowisku adiunkta naukowo-dydaktycznego w Zakładzie Farmacji Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

W 2007 roku ukończyła studia podyplomowe „Farmacja medyczna” na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi, Wydział Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego, natomiast w 2016 roku otrzymała tytuł specjalisty w dziedzinie farmacja kliniczna.

Dr Justyna Magdalena Hermanowicz w 2012 roku uzyskała stopień doktora nauk farmaceutycznych nadany przez Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku na podstawie rozprawy doktorskiej: „*Wpływ aliskirenu, pierwszego doustnego inhibitora reniny na proces hemostazy w doświadczalnej zakrzepicy u szczura*”, której promotorem był prof. dr hab. Włodzimierz Buczko.

Podsumowanie: Kandydatka spełnia kryterium określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Dr n. farm. Justyna Magdalena Hermanowicz posiada stopień doktora.

Ocena cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych lub w recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych, które w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 (Dz. U. 2018, poz. 1668).

Dr Justyna Magdalena Hermanowicz wskazała jako osiągnięcie naukowe cykl powiązanych tematycznie 4 publikacji naukowych (3 oryginalnych, 1 poglądowej) pod tytułem „*Identyfikacja molekularnych mechanizmów działania oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowej pochodnej triazyny MM-129, potencjalnego kandydata w terapii raka jelita grubego*”. Na wymieniony powyżej cykl składają się następujące prace:

1. Hermanowicz J, Sieklucka B, Nosek K, Pawlak D. Intracellular mechanisms of tumor cells' immunoresistance. *Acta Biochim Pol.* 2020;67(2):143-148. IF=2,149; MNiSW 40,
2. Hermanowicz JM, Szymanowska A, Sieklucka B, Czarnomysy R, Pawlak K, Bielawska A, Bielawski K, Kalafut J, Przybyszewska A, Surazynski A, Rivero-Muller A, Mojzych M, Pawlak D. Exploration of novel heterofused 1,2,4-triazine derivative in colorectal cancer. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2021;36(1):535-548. IF=5,051; MNiSW 140,
3. Hermanowicz JM, Pawlak K, Sieklucka B, Czarnomysy R, Kwiatkowska I, Kazberuk A, Surazynski A, Mojzych M, Pawlak D. MM-129 as a novel inhibitor targeting PI3K/AKT/mTOR and PD-L1 in colorectal cancer. *Cancers.* 2021;13(13):3203. IF=6,639; MNiSW 140,
4. Hermanowicz JM, Kalaska B, Pawlak K, Sieklucka B, Miklosz J, Mojzych M, Pawlak D. Preclinical toxicity and safety of MM-129-first-in-class BTK/PD-L1 inhibitor as a potential candidate against colon cancer. *Pharmaceutics.* 2021;13(8):1222. IF=6.321; MNiSW 100.

Wszystkie ww. publikacje są powiązane tematycznie. Dr Justyna Magdalena Hermanowicz pełniła w czasie ich realizacji wiodącą rolę; we wszystkich 4 publikacjach jest pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym. W powstaniu wszystkich prac udział Habilitantki jest znaczący (odzwierciedlony w oświadczeniach złożonych przez współautorów) i składał się z opracowania koncepcji i planu

badan, przeprowadzenie doświadczeń *in vitro*, jak również *in vivo*, zbieranie i analiza danych (oraz w przypadku pracy poglądowej opracowanie koncepcji artykułu, zebranie i analiza literatury), napisanie manuskryptu, prowadzenie korespondencji z recenzentami i wydawnictwem, korekta redakcyjna tekstu.

Wszystkie publikacje opublikowano w renomowanych czasopismach co świadczy o ich znacznych walorach poznawczych oraz dużej wartości merytorycznej. Łącznie całkowity współczynnik oddziaływania publikacji składających się na monotematyczny cykl prac wynosi 20,16 (MNI_{SW}=420). Do chwili obecnej farmakoterapia raka jelita grubego nie jest w pełni satysfakcjonująca. Wprowadzenie nowych leków przeciwnowotworowych, w uzupełnieniu do konwencjonalnych cytostatyków, tj. stosowanych w terapii celowanej pomimo poprawy rokowania, nadal pozostawia wielu chorych bez skutecznego leczenia. Duże nadzieje wiąże się z zastosowaniem leków, wprowadzonych do terapii nowotworów immunogennych, tj. inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych. Mechanizmy ucieczki komórek nowotworowych spod kontroli układu immunologicznego zostały przedstawione przez Habilitantkę w pracy poglądowej (Acta Biochim Pol. 2020;67:143-148), która jest jednocześnie wprowadzeniem do badań nad nową pochodną triazyny (pirazolo[4,3-e]tetrazolo[1,5-b][1,2,4]triazynosulfonamid, MM-129). MM-129 jest związkiem o zbliżonej strukturze chemicznej do roskowityny, której aktywność przeciwnowotworowa jest związana z hamowaniem kinaz zależnych od cyklin, zmniejszeniem ekspresji genów kodujących BCL-2, MCL-1, XIAP oraz zwiększeniem ekspresji genu kodującego białko p53, prowadzącymi do apoptozy komórek. Wskazuje się również, że roskowityna poprzez hamowanie Cdk5 oraz blokowanie degradacji p53 może prowadzić do zmniejszenia ekspresji PD-L1, a tym samym może wykazywać aktywność inhibitora immunologicznych punktów kontrolnych. W oparciu o powyższe przesłanki Habilitantka dokonała oceny aktywności przeciwnowotworowej MM-129 oraz scharakteryzowała jej molekularne mechanizmy, jak również określiła właściwości farmakokinetyczne, toksyczność i bezpieczeństwo stosowania MM-129.

W oparciu o nowoczesną metodykę (RT-PCR, Western Blott, cytometria przepływową, mikroskopia konfokalna) Habilitantka wykazała, że MM-129 cechuje się dużą aktywnością cytotoksyczną wobec komórek raka jelita grubego (DLD-1, HT-29). Molekularny mechanizm działania przeciwnowotworowego MM-129 wynika z hamowania aktywności kinazy tyrozynowej Brutona i szlaku PI3K/AKT/mTOR oraz związaną z powyższym działaniem programowaną śmiercią komórki poprzez aktywację kaskady kaspaz i obniżenie potencjału mitochondrialnego. Szczególnie istotne było stwierdzenie potencjalnej zdolności MM-129 do hamowania ekspresji PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych (Cancers 2021;13:3203). Tym samym MM-129 może wykazywać nie tylko bezpośrednie działanie cytotoksyczne, ale równolegle ograniczać możliwość ucieczki komórek nowotworowych spod nadzoru immunologicznego. W modelach *in vivo* (hamowanie proliferacji

zarodków *Danio rerio* oraz hamowanie wzrostu nowotworowego ksenograftów w modelu rybnym jak również w modelu mysim - szczep Cby.Cg-Foxn1nu/J) potwierdzono aktywność przeciwnowotworową MM-129 oraz wykazano jej wyższość wobec 5-fluorouracylu, standardowo stosowanego w chemioterapii raka jelita grubego.

W ostatniej z prac cyklu Habilitantka wykazała korzystny profil farmakokinetyczny oraz profil bezpieczeństwa MM-129 w trzech zwierzęcych modelach eksperymentalnych (*Danio rerio*, szczury Wistar, myszy BALB/ccmdb) (Pharmaceutics 2021;13:1222).

W podsumowaniu należy stwierdzić, że publikacje składające się na monotematyczny cykl prac mają dużą wartość poznawczą, przyczyniły się do ustalenia mechanizmów związanych z aktywnością przeciwnowotworową nowej pochodnej triazyny – MM-129. Badany związek wydaje się posiadać unikatowe właściwości, tj. zdolność hamowania wewnątrzkomórkowych szlaków związanych z procesem nowotworowym wraz z jednoczesnym zmniejszeniem ekspresji PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych. Tak więc wyniki cyklu prac mają nie tylko aspekt poznawczy, ale również mogą znaleźć potencjalne zastosowanie aplikacyjne. Przedstawiony cykl prac spełnia kryteria wymagane w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Ocena dorobku naukowego

Na pozostały dorobek naukowy (nie wchodzący w skład osiągnięcia naukowego) dr Justyny Magdaleny Hermanowicz składa się 18 publikacji oryginalnych, w tym 17 opublikowanych w czasopiśmie ujętych w wykazie *Journal of Citation Reports* (JCR) o łącznym IF=64,649 (w tym 2 jako pierwszy autor); 4 publikacji poglądowych, w tym 3 opublikowanych w czasopiśmie JCR o łącznym IF=15,34 (w tym 1 jako pierwszy autor). Ponadto dorobek naukowy uzupełniają 32 doniesienia zjazdowe (21 krajowych, 6 międzynarodowych).

Parametry bibliometryczne dorobku naukowego Habilitantki przedstawiają się następująco: łączny IF=100,158; MNiSW=2580 (bez cyklu publikacji =79,998; MNiSW=2160); liczba cytowań (bez autocytowań) – 94; indeks Hirsch'a – 5 (wg Web of Science Core Collection).

W pozostałym dorobku naukowym zwracają uwagę dwa obszary badawcze. Jeden z nich związany jest z kontynuacją badań będących przedmiotem rozprawy doktorskiej, ukoronowaniem drugiego jest natomiast cykl prac stanowiących podstawę do ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego. W pracach poświęconych poszukiwaniu nowych leków przeciwzkrzepowych o działaniu śródbłonkowym Habilitantka scharakteryzowała wpływ aliskirenu na rozwój zakrzepicy tętniczej i żyłnej, wskazując na jego działanie profibrynolityczne i przeciwplatekcyjne związane z uwalnianiem NO i PGI₂. W pracach dotyczących poszukiwania nowych strategii leczenia nowotworów dr Justyna Magdalena Hermanowicz wykazała m.in., że zastosowanie egzogennej erytropoetyny

(Epo) podczas radioterapii nasila efekty cytotoksyczne reaktywnych form tlenu powstających w trakcie naświetlania wobec komórek raka jelita grubego, jak również że jednoczesne zastosowanie Epo wraz z inhibitrem kinazy tyrozynowej Brutona - LFMA13 istotnie spowalnia tempo wzrostu komórek nowotworowych, ale także prowadzi do całkowitej regresji niskozawansowanych zmian nowotworowych raka jelita grubego i raka piersi. W tym obszarze badawczym mieszczą się również prace poświęcone określeniu i potwierdzeniu właściwości przeciwnowotworowych nowych pochodnych 1,3,5 – triazyny oraz nitroimidazolowych kompleksów metali przejściowych, które w dalszym etapie doprowadziły do powstania cykl prac stanowiących podstawę do ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Potencjalnie aplikacyjne zastosowanie badań potwierdzają uzyskane patenty wieloautorskie: P.237893 "Nowe L-prolinowe sulfonamidy zawierające układ pirazolo[4,3-e]tetrazolo[4,5-b][1,2,4]triazyny jako potencjalne leki w terapii nowotworów przewodu pokarmowego" oraz 28P36859PL00 „Erytropoetyna oraz inhibitor kinazy Brutona w postaci 2-cyano-N-(2,5-dibromofenilo)-3-hydroksy-2-butenamidu do zastosowania jako lek oraz ich zastosowanie do wytwarzania leku do terapii nowotworu”.

Dr Justyna Magdalena Hermanowicz kierowała projektem naukowym finansowanym z funduszy zewnętrznych – Narodowe Centrum Nauki – grant Miniatura 1 oraz była wykonawcą wielu projektów badawczych finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki, Komitet Badań Naukowych, Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (Europejski Fundusz Rozwoju Regionalnego). Ponadto kierowała licznymi projektami realizowanymi w ramach funduszy przyznanych macierzystej uczelni.

Działalność naukowa dr Justyny Magdaleny Hermanowicz została doceniona przez macierzystą uczelnię w postaci licznych nagród naukowych przyznanych przez JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Dr Justyna Magdalena Hermanowicz jest członkiem Polskiego Towarzystwa Farmacji Klinicznej, Polskiego Towarzystwa Zebrafish oraz Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego (od 2021 roku jestem sekretarzem Oddziału Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego w Białymstoku).

Podsumowanie: Kandydatka spełnia kryterium określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Zarówno cykl prac jak i pozostały dorobek naukowy należy uznać za wartościowy, stanowiący znaczący wkład w rozwój dyscypliny – nauki medyczne.

Ocena aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej.

Dr Justyna Magdalena Hermanowicz zdobywała doświadczenie naukowe w wielu krajowych instytucjach naukowych będąc pracownikiem naukowym Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Współpraca z polskimi jednostkami badawczymi: Katedrą i Zakładem Biochemii i Biologii Molekularnej oraz Ośrodkiem Medycyny Doświadczalnej, Uniwersytetu Medycznego w Lublinie oraz Instytutem Nauk Chemicznych, Uniwersytetu Przyrodniczo-Humanistycznego w Siedlcach jest dobrze udokumentowana wspólnymi publikacjami. Habilitantka nawiązała również współpracę z Department of Andrology, Institute of Urology, University College London Hospitals, United Kingdom. Doświadczenie naukowe zdobywała ponadto odbywając staż badawczo-naukowy w Katedrze i Zakładzie Chemii i Analizy Leków Wydziału Farmaceutycznego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

Podsumowanie: Kandydatka spełnia kryterium określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Wykazała aktywność naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej.

Wniosek końcowy: Osiągnięcia naukowe dr Justyny Magdaleny Hermanowicz oceniam bardzo pozytywnie. Cykl 4 powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w renomowanych czasopismach naukowych będących podstawą osiągnięcia naukowego ma dużą wartość poznawczą. Uzyskane wyniki przyczyniły się do ustalenia molekularnych mechanizmów przeciwnowotworowej aktywności pochodnej triazyny – MM-129 (pirazolo[4,3-e]tetrazolo[1,5-b][1,2,4]triazynosulfonamid). Przedstawiony cykl prac spełniają kryteria wymagane w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Pozostałe kryteria w postępowaniu o nadania stopnia doktora habilitowanego wymienione w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz. U. 2018, poz. 1668) Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, tj. posiadanie w dorobku osiągnięć naukowych stanowiących znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny oraz wykazanie się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej są również spełnione. Przedkładam więc Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie dr n. med. Justyny Magdaleny Hermanowicz do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Prof. dr hab. Marek Drożdżik