



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej

Recenzja osiągnięcia naukowego

**pt. „*Molekularne mechanizmy apoptozy i autofagii
w terapii celowanej i chemioterapii nowotworów*”**

oraz dorobku naukowego, organizacyjnego i dydaktycznego

w postępowaniu habilitacyjnym dr n. farm. Agnieszki Gornowicz,

adiunkta w Zakładzie Biotechnologii

Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej

Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Pani dr n. farm. Agnieszka Gornowicz (z d. Groblewska) zatrudniona jest na stanowisku adiunkta naukowo-dydaktycznego w Zakładzie Biotechnologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Habilitantka jest absolwentką Wydziału Biologii Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie. Studia ukończyła w roku 2009 uzyskując dyplom magistra biologii. Jej praca magisterska wykonywana w Katedrze Biochemii zatytułowana była: „*Oznaczenie aktywności DPPIV w surowicy krwi chorych dzieci oraz hodowli komórkowej Caco-2*”. Po ukończeniu studiów, w roku 2010, Habilitantka podjęła pracę w Instytucie Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności PAN w Olsztynie (VI-IX 2010). W tym samym czasie uzyskała dyplom technika farmaceutycznego wraz z kwalifikacją w zawodzie technik farmaceutyczny (2010). W październiku 2011 Habilitantka rozpoczęła studia doktoranckie w Samodzielnej Pracowni Biotechnologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Po ich ukończeniu, w roku 2015, podjęła pracę na stanowisku asystenta (2015-2018) w Samodzielnej Pracowni Biotechnologii, a od roku 2018 – adiunkta w Zakładzie Biotechnologii UM w Białymstoku. W roku 2015 na podstawie rozprawy zatytułowanej „*Wpływ przeciwciał anti-MUC1 na aktywność przeciwnowotworową cisplatin i berenilowych kompleksów w komórkach raka piersi*”, wykonanej pod kierunkiem pani prof. dr hab. Anny Bielawskiej, Rada Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej UM w Białymstoku nadała jej stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych.

Ocena osiągnięcia naukowego będącego przedmiotem postępowania habilitacyjnego

Podstawę osiągnięcia habilitacyjnego pani doktor Agnieszki Gornowicz stanowi cykl siedmiu powiązanych ze sobą tematycznie publikacji, opublikowanych w latach 2018-2021 - a więc po uzyskaniu przez Habilitantkę stopnia doktora. Sumaryczny współczynnik oddziaływania (IF) prac stanowiących osiągnięcie habilitacyjne wynosi 24,154 (620 pkt wg MEiN). We wszystkich tych publikacjach Habilitantka jest pierwszą autorką i autorką korespondencyjną. Wszystkie publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego zostały wydane w czasopismach z bazy *Journal Citation Reports (JCR)*. Udział Habilitantki w publikacjach, zgodnie z oświadczeniami, polegał na współtworzeniu koncepcji badań, prowadzeniu części doświadczeń, analizie i interpretacji wyników, współudziale w redagowaniu manuskryptu i korespondencji z redakcją.

Tematyka badań naukowych opisanych w cyklu publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wpisuje się w poszukiwania nowych strategii leczenia nowotworów, w tym stosowania terapii celowanej z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych w skojarzeniu z chemioterapeutykami. Tematyka badań podjętych przez Habilitantkę jest więc jak najbardziej aktualna i uzasadniona.

W trakcie wykonywania pracy doktorskiej pod kierunkiem pani profesor Anny Bielawskiej Habilitantka rozpoczęła badania nad skojarzonym działaniem przeciwciała monoklonalnego anti-MUC1 z berenilowymi kompleksami platyny(II). Kompleksy te otrzymano w Zakładzie Syntezy i Technologii Środków Leczniczych UMB. Wyniki przeprowadzonych badań wskazywały, że skojarzona terapia przeciwciałem anti-MUC1 z berenilowym kompleksem platyny(II) wykazała silniejsze efekty antyproliferacyjne i proapoptyczne w komórkach raka piersi, niż w przypadku stosowania anti-MUC1 i cisplatyny. Pierwsza część badań objętych recenzowanym osiągnięciem habilitacyjnym stanowiła kontynuację i rozwinięcie tej obiecującej tematyki badawczej. Mucyna1, której nadmierną ekspresję wykazano w wielu nowotworach pochodzenia nabłonkowego, stanowi przeszkodę sferyczną utrudniającą przenikanie leków. Może również hamować apoptozę w komórkach nowotworowych. Jej zablokowanie np. przez przeciwciała monoklonalne może prowadzić więc do uwrażliwienia komórek nowotworowych na działanie chemioterapeutyków. Zagadnienia związane z terapią celowaną za pomocą przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciw MUC1 oraz z terapią skojarzoną przeciwciałami anti-MUC1 i chemioterapeutykami Habilitantka omówiła szerzej w jednej z publikacji wchodzących w zakres osiągnięcia habilitacyjnego.

Obiecujące wyniki wstępnych badań nad skojarzonym działaniem przeciwciała skierowanego przeciw MUC1 z nowym berenilowym kompleksem platyny(II) skłoniły Habilitantkę do badania wpływu tej kombinacji na molekularne mechanizmy indukcji apoptozy w komórkach raka piersi MCF-7. Badania wykazały, że przeciwciało anti-MUC1 zastosowane wraz z nowym berenilowym kompleksem platyny(II) powoduje aktywację kaspazy-8 i kaspazy-9 oraz wzrost stężenia białek zaangażowanych w proces programowanej śmierci komórek. Uzyskane wyniki wskazywały na aktywację obydwu szlaków apoptotycznych, mitochondrialnego i zewnętrznego.

Kolejnym etapem badań Habilitantki było testowanie skojarzonego działania nowych pochodnych oktahydropirazylo[2,1-a:5,4']diizochinoliny z przeciwciałem anti-MUC1. Spośród nowych pochodnych diizochinoliny wyselekcjonowano najbardziej obiecującego kandydata do badań (związek o akronimie OM-86II) i zbadano jego molekularny mechanizm działania przeciwnowotworowego wraz z przeciwciałem anti-MUC1. Przeciwciało anti-MUC1 w skojarzeniu z badaną pochodną OM-86II blokowało szereg białek (mTOR, MMP-9, sICAM) zaangażowanych w proliferację komórek raka piersi oraz raka żołądka. Zastosowanie przeciwciała monoklonalnego anti-MUC1 uwrażliwiało komórki raka piersi i raka żołądka na działanie badanej pochodnej diizochinoliny – potencjalnego chemioterapeutyku, który wraz z przeciwciałem monoklonalnym mógłby znaleźć zastosowanie w terapii nowotworów pochodzenia nabłonkowego.

Kolejny etap badań Habilitantki dotyczył terapii ukierunkowanej na receptor naskórkowego czynnika wzrostu HER2. Receptor ten ulega nadekspresji w licznych nowotworach, w tym raku żołądka. Inhibitory HER2 (np. trastuzumab) wykazują korzystny wpływ terapeutyczny w połączeniu z niektórymi klasycznymi chemioterapeutykami (doksorubicyną, paklitakselem, cisplatyną, karboplatyną, taksanami czy winorelbina). Nie były natomiast znane interakcje trastuzumabu lub pertuzumabu z etopozydem. Celem badań Habilitantki było porównanie aktywności przeciwnowotworowej skojarzenia trastuzumabu lub pertuzumabu z etopozydem w komórkach raka żołądka AGS z potwierdzoną ekspresją HER2 z monoterapią etopozydem. Wyniki wykazały, że pertuzumab wraz z etopozydem hamował żywotność i proliferację komórek raka żołądka znacznie skuteczniej niż monoterapia lub niż skojarzenie trastuzumabu z etopozydem, prowadząc do indukcji apoptozy. Wykazano, że hamowanie autofagii przez stosowane połączenie zwiększa podatność komórek nowotworowych na leczenie oraz sprzyja indukcji apoptozy komórek raka żołądka.

W ostatnim etapie badań Habilitantka poddała testom dwie nowe sulfonamidowe pochodne 1,2,4-triazyny, badając ich wpływ na proces autofagii w dwóch liniach komórek raka okrężnicy. Obydwa badane związki hamowały proces autofagii, powodując równocześnie spadek stężenia białek zaangażowanych w progresję nowotworu (sICAM-1, mTOR, katepsyny B). W wyniku tego badane pochodne wykazywały wysoką aktywność przeciwnowotworową w komórkach raka okrężnicy HT-29 i DLD-1.

Podsumowując, wymiernym efektem podjętych przez Habilitantkę badań było poszerzenie wiedzy na temat mechanizmów apoptozy i autofagii w potencjalnej terapii celowanej z zastosowaniem przeciwciał anti-MUC1 w skojarzeniu z nowymi kompleksami platyny(II) lub z pochodnymi diizochinoliny, pertuzumabu w skojarzeniu z etopozydem, oraz chemioterapii z wykorzystaniem nowych sulfonamidowych pochodnych 1,2,4-triazyny. Autorka poddała analizie molekularne mechanizmy aktywności badanych skojarzeń związków wykazujących obiecujące własności przeciwnowotworowe.

Tematyka badań wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego pani dr Agnieszki Gornowicz stanowi w części kontynuację badań wchodzących w zakres pracy doktorskiej Habilitantki, czyli tematyki zainicjowanej przez panią profesor Annę Bielawską, niemniej stwierdzam, że została ona twórczo rozwinięta przez Autorkę w sposób potwierdzający jej samodzielność naukową.

Charakterystyka całkowitego dorobku naukowego Habilitantki

Łączny dorobek naukowy pani dr Agnieszki Gornowicz obejmuje, wraz z 7 pracami wchodzącymi w skład osiągnięcia habilitacyjnego, 27 publikacji, w tym:

- 17 pełnotekstowych prac naukowych oraz 6 prac poglądowych w czasopismach mających ustalony współczynnik oddziaływania IF
- 2 pełnotekstowe prace naukowe oraz 1 pracę poglądową w czasopismach nie mających ustalonego współczynnika oddziaływania IF
- 1 publikację pełnotekstową w suplemencie czasopisma posiadającego IF.

Łączny współczynnik wpływu (IF) publikacji Habilitantki wynosi 70,463 (liczba punktów MEiN – 2140), w tym dorobek z okresu przed uzyskaniem stopnia doktora obejmuje publikacje o IF=13,422, a z okresu po uzyskaniu stopnia doktora - IF=57,041. Widoczny jest więc znaczący wzrost dorobku naukowego po uzyskaniu przez Habilitantkę doktoratu. Liczba cytowań (bez autocytowań) dla publikacji Habilitantki wynosi: wg *Web of Science Core Collection* - 185, wg *Web of Science All databases* - 190. Indeks Hirscha wynosi H=8 wg *Web of Science Core Collection*, H=9 wg *Web of Science All databases*. Autorka publikuje wyniki swoich badań w większości w czasopismach o wysokich współczynnikach cytowań, o zasięgu międzynarodowym. Do dorobku dr Agnieszki Gornowicz należy również 96 streszczeń konferencyjnych, (71 na konferencjach krajowych i 25 na konferencjach międzynarodowych), w tym 7 wystąpień ustnych.

Pani dr Agnieszka Gornowicz ma znaczące doświadczenie w realizacji projektów badawczych. Kierowała dwoma projektami finansowanymi na drodze konkursu krajowego: projektem badawczo-dydaktycznym finansowanym przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego w ramach dotacji projakościowej Krajowego Naukowego Ośrodka Wiodącego „KNOW” (ARKNOW-4332/SD29/2013) oraz projektem MINIATURA1(N/NCN/MI/17/001/2229). Była też wykonawcą projektu OPUS 4 NCN (N/NCN/OP/13/001/2217). Kierowała również 8 projektami finansowanymi przez Uniwersytet Medyczny w Białymstoku (jeden projekt jest aktualnie w realizacji) oraz była wykonawcą 28 projektów statutowych UM w Białymstoku (2 są aktualnie w realizacji). Habilitantka była również przed uzyskaniem stopnia doktora, w latach 2012/2013, stypendystką programu „Studiuję, badam, komercjalizuję – program wsparcia doktorantów UMB”.

Pani dr Gornowicz odbyła dwa staże naukowe: w latach 2009-2010 (przed doktoratem) 8-miesięczny staż w Instytucie Rozrodu Zwierząt i badań Żywności PAN w Olsztynie, oraz w roku 2021 (po doktoracie) dwutygodniowy staż w Katedrze Farmakologii i Toksykologii Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego. Habilitantka jest członkiem Reviewers Board

w czasopiśmie *International Journal of Molecular Sciences*; była również recenzentem ok 50 recenzji przygotowanych dla międzynarodowych czasopism naukowych.

Badania w które zaangażowana była (i jest aktualnie) Habilitantka prowadzone były we współpracy z zagranicznymi i krajowymi ośrodkami badawczymi, w tym z Danylo Halatsky National Medical University, Lviv, Brooklyn College The City University of New York, Siecią Badawczą Łukasiewicz – Instytutem Chemii Przemysłowej w Warszawie, Instytutem Chemii Organicznej PAN w Warszawie, Uniwersytetem Przyrodniczo-Humanistycznym w Siedlcach, Uniwersytetem Warmińsko-Mazurskim w Olsztynie oraz licznymi jednostkami Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Do jednostek tych należą: Zakład Medycyny Wieku Rozwojowego i Pielęgniarstwa Pediatricznego, Zakład Dietetyki i Żywnienia Klinicznego, Zakład Farmakologii, Zakład Histologii i Embriologii, Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Zakład Chemii Leków, Zakład Farmakognozji oraz Zakład Chemii Medycznej, Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych.

Podsumowując dorobek naukowy Habilitantki należy zwrócić uwagę na fakt, że dotyczy on w znaczącej większości okresu po uzyskaniu stopnia doktora. Badania są szerokie i prowadzone we współpracy z krajowymi i zagranicznymi ośrodkami. Habilitantka posiada doświadczenie w kierowaniu projektami badawczymi, oraz w roli wykonawcy projektów. W konkluzji stwierdzam, że pod względem parametrycznym dorobek naukowy, szczególnie publikacyjny, pani dr Agnieszki Gornowicz jest znaczny i upoważnia ją do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego.

Działalność naukowa przed uzyskaniem stopnia doktora

Badania naukowe prowadzone przez Habilitantkę przed doktoratem dotyczyły dwóch głównych nurtów: poszukiwania markerów choroby próchnicowej w ślinie niestymulowanej nastolatków oraz badania działania skojarzonego przeciwciała monoklonalnego anti-MUC1 z berenilowymi kompleksami platyny(II) w komórkach raka piersi i fibroblastach skóry ludzkiej. Pierwszy z wymienionych wyżej tematów badawczych był rozwinięty w 3 publikacjach. Autorzy analizowali stężenie cytokin prozapalnych (IL-6, IL-8 oraz TNF- α), mucyn, laktoperoksydazy, sIgA i histatyny w ślinie niestymulowanej nastolatków z chorobą próchnicową, oraz w grupie kontrolnej. We wnioskach ze swoich badań autorzy zasugerowali, że nastolatki z wysoką intensywnością próchnicy charakteryzują się podwyższonym stężeniem czynników o silnym działaniu bakteriobójczym i bakteriostatycznym, co prowadzi do agregacji bakterii w jamie ustnej.

W drugim z wspomnianych powyżej kierunków badań prowadzono ocenę cytotoksyczności oraz wpływu na proces biosyntezy DNA i kolagenu w przypadku monoterapii lub terapii skojarzonej przeciwciałem anti-MUC1 z kompleksami platyny. Badaniom poddana była cisplatyna oraz nowy, syntezowany w Zakładzie Syntezy i Technologii Środków Leczniczych UMB dwurdzeniowy kompleks platyny(II). Zgodnie z oczekiwaniami wykazano, że przeciwciało anti-MUC1 zastosowane z cisplatyną lub kompleksem platyny(II) wykazuje silniejsze działanie cytotoksyczne od monoterapii, co może stanowić nową strategię leczenia nowotworów, ukierunkowaną na cel molekularny jakim jest mucyna1.

Działalność naukowa po uzyskaniu stopnia doktora

Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora, badania Habilitantki dotyczyły w głównej części tematyki związanej z molekularnymi mechanizmami apoptozy i autofagii w terapii nowotworów, co jest szerzej opisane w akapicie poświęconym osiągnięciu habilitacyjnemu pani dr Gornowicz.

Poza głównym nurtem badawczym Habilitantka zaangażowana była również w badania których wspólnym elementem była analiza molekularnych mechanizmów działania nowych potencjalnych leków przeciwnowotworowych z grupy pochodnych diizochinoliny. Odrębnym kierunkiem badawczym było poszukiwanie markerów otyłości w ślinie niestymulowanej kobiet ze wskaźnikiem BMI>30. Zaobserwowano znaczące korelacje BMI ze stężeniem IL-8, kalprotektyny i MMP-2, w porównaniu z grupą kontrolną.

Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Kandydatka do stopnia naukowego doktora habilitowanego prowadzi na macierzystym Wydziale zajęcia z przedmiotów: *Biotechnologia Farmaceutyczna* dla studentów IV roku kierunku Farmacja, *Biotechnologia Kosmetyków* dla kierunku Kosmetologia II stopnia, ćwiczenia specjalizacyjne dla studentów V roku kierunku Farmacja i II roku kierunku Kosmetologia II stopnia, oraz zajęcia fakultatywne *Biotechnologia w medycynie regeneracyjnej*. Prowadziła również zajęcia fakultatywne na międzynarodowych studiach doktoranckich.

Habilitantka pełniła funkcję promotora 11 prac magisterskich oraz recenzowała 19 prac. Pełniła funkcję promotora pomocniczego w zakończonym przewodzie doktorskim dr Anny Czajkowskiej, a obecnie jest promotorem pomocniczym w przewodach doktorskich mgr Wojciecha Szymanowskiego i mgr Karoliny Lenzion. Od roku 2015 jest opiekunem Studenckiego Koła Naukowego przy Zakładzie Biotechnologii.

Habilitantka nadzorowała praktyki studentek kierunku biotechnologia Politechniki Gdańskiej oraz technologii chemicznej Politechniki Warszawskiej oraz sprawowała opiekę naukową nad studentami zagranicznymi w ramach wymiany IFMSA. Prowadziła też warsztaty podczas szkoły letniej realizowanej na UMB w ramach projektu *Interdyscyplinarne, międzynarodowe studia doktoranckie w zakresie biologii medycznej i nauk farmaceutycznych*.

Pani dr Gornowicz wchodzi w skład zespołu hospitującego praktyki zawodowe na kierunku Kosmetologia I stopnia. Podsumowując stwierdzam, że pani dr n. farm. Agnieszka Gornowicz wykazuje znaczne zaangażowanie w procesy dydaktyczne i działalność organizacyjną na rzecz macierzystej Uczelni.

Aktywność naukowa i dydaktyczna Habilitantki została wyróżniona poprzez przyznanie stypendium z programu wsparcia doktorantów UMB, przyznanie stypendium naukowego w ramach projektu KNOW, 6-krotne wyróżnienie Nagrodą Rektora UMB za osiągnięcia naukowe (w tym dwukrotnie I-go i dwukrotnie II-go stopnia), nagrodą Rektora III stopnia za uzyskanie grantu NCN MINIATURA.

Konkluzja

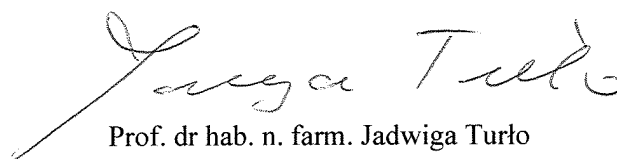
Przedstawiona powyżej analiza osiągnięcia habilitacyjnego pani dr n. farm Agnieszki Gornowicz, jak również analiza jej całkowitego dorobku naukowego w mojej opinii wykazuje, że jest ona naukowcem samodzielnym, o dużej wiedzy, posiadającym znaczące doświadczenie z zakresu badań podstawowych i aplikacyjnych, zdolnym do podejmowania i rozwijania współpracy z innymi jednostkami naukowymi, wykazującym dużą znajomość problematyki dotyczącej terapii celowanej i chemioterapii nowotworów. Habilitantka jest również zaangażowana w procesy dydaktyczne, w tym kształcenie młodej kadry naukowej i działalność organizacyjną na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Habilitantka bardzo istotnie powiększyła dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia doktora; większość jej publikacji i doniesień konferencyjnych pochodzi z tego okresu. Istotne jest również, że publikacje stanowiące osiągnięcie habilitacyjne to pozycje w czasopismach liczących się w światowym piśmiennictwie naukowym. Można zdecydowanie stwierdzić, że wyniki oryginalnych prac badawczych, wchodzących w skład osiągnięcia naukowego będącego przedmiotem postępowania habilitacyjnego, świadczą o dojrzałości naukowej Habilitantki i przyczyniają się do rozwoju dyscypliny nauk farmaceutycznych.

W mojej ocenie przedstawione przez panią doktor Agnieszkę Gornowicz osiągnięcie naukowe będące przedmiotem postępowania habilitacyjnego, jak również całokształt jej dorobku naukowego, dydaktycznego, organizacyjnego, popularyzatorskiego i w zakresie współpracy naukowej w pełni odpowiada wymogom stawianym kandydatom do stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Upoważnia mnie to do stwierdzenia, że zostały spełnione wymagania merytoryczne i formalne określone w art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz.U. 2020. 85 z późn. zm.). Na tej podstawie przedstawiam Komisji Habilitacyjnej powołanej do przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego wnioski o dopuszczenie pani dr n. farm. Agnieszki Gornowicz do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Warszawa 6 czerwca 2022



Prof. dr hab. n. farm. Jadwiga Turło