

UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM W
KRAKOWIE

Wydział Farmaceutyczny

Kraków, 7.06.2022 r.

OCENA osiągnięcia naukowego oraz dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr nauk farmaceutycznych Agnieszki Gornowicz adiunkta w Zakładzie Biotechnologii Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w związku z wszczęciem postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne

Pani dr n. farm. Agnieszka Gornowicz ukończyła studia na Wydziale Biologii, kierunku biologia w zakresie biologii molekularnej na Uniwersytecie WarmińskoMazurskim w Olsztynie. Tytuł magistra biologii uzyskała w roku 2009 na podstawie pracy magisterskiej zrealizowanej w Katedrze Biochemii pt.: „Oznaczenie aktywności DPPTV w surowicy krwi chorych dzieci oraz hodowli komórkowej Caco-2”. Rok później, po zdaniu państwowego egzaminu zawodowego, uzyskała dyplom technika farmaceutycznego. W roku 2010 przez kilka miesięcy dr Gornowicz pracowała jako technolog w Zakładzie Immunologii i Patologii Rozrodu w Instytucie Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności PAN w Olsztynie. W latach 2011-2015 Habilitantka była słuchaczką studiów doktoranckich na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. W roku 2015 uzyskała stopień doktora nauk farmaceutycznych nadany przez Radę Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku na podstawie pracy: „Wpływ przeciwciała antyMUCI na aktywność przeciwnowotworową cisplatyny i berenilowych kompleksów platyny w komórkach raka piersi”, której promotorem była prof. dr hab. Anna Bielawska. W tym samym roku dr Gornowicz podjęła pracę w Samodzielnej Pracowni Biotechnologii, początkowo na stanowisku asystenta, a od roku 2018 zatrudniona jest w tej Jednostce na stanowisku adiunkta.

Dorobek naukowo-dydaktyczny i organizacyjny

Od początku kariery naukowej Habilitantka interesowała się poszukiwaniem nowych terapii celowanych z wykorzystaniem linii komórkowych raka piersi i fibroblastów skóry ludzkiej. Głównym przedmiotem badań była mucyna 1 (MUC1) jako cel molekularny w leczeniu chorób nowotworowych. Podstawą badań było założenie, że zablokowanie funkcji tego glikopeptydu przy pomocy przeciwciał monoklonalnych lub związków małowcząsteczkowych może wspomagać działanie leków przeciwnowotworowych prowadząc do silniejszego działania względem monoterapii. W okresie przed uzyskaniem stopnia doktora, Habilitantka badała skuteczność skojarzonej terapii przeciwciała przeciwko MUC1 oraz cisplatyny i berenilowego kompleksu platyny(II) — Pt12. Wyniki tych badań wykazały silniejsze działanie cytotoksyczne badanych związków w obecności przeciwciała antyMUC1 w komórkach raka piersi. Co więcej, łączne podanie przeciwciała i związku Pt12 prowadziło do silniejszego działania antyproliferacyjnego i proapoptycznego w stosunku do takiej kombinacji z cisplatyną. Drugi wątek tematyczny badań prowadzonych w tym okresie dotyczył poszukiwania markerów choroby próchniczej w ślinie nastolatków. Oceniano stężenie wybranych cytokin, sIgA, histatyny-5 oraz laktoperoksydazy i mucyn. Wyniki tych badań wykazały wzrost stężenia IL-6, IL-8 oraz TNF- α , a także pozostałych markerów, za wyjątkiem MUC7, której stężenie było niższe względem wartości zmierzonych w ślinie osobników z grupy kontrolnej. Po uzyskaniu stopnia doktora, Habilitantka podjęła badania zmierzające do wyjaśnienia molekularnych mechanizmów działania nowych związków o działaniu przeciwnowotworowym. Wśród nich na uwagę zasługują pochodne oktahydropirazylo[2,1-a:5,4-a']diizochinoliny, które zostały przetestowane w komórkach raka piersi i żołądka, wykazując obiecujące działanie przeciwnowotworowe. Jeszcze innym kierunkiem badań w tym okresie było poszukiwanie markerów otyłości w ślinie kobiet ze wskaźnikiem BMI > 30 kg/m². Badania te doprowadziły do ciekawych obserwacji, z których wynika że w otyłości metabolicznej występuje zwiększone stężenie IL-8, kalprotektyny i metaloproteinazy-2 (MMP-2) w ślinie w porównaniu z grupą kontrolną.

Badania Habilitantki finansowane były przez Narodowe Centrum Nauki oraz macierzystą Jednostkę. Była kierownikiem 10 projektów, w tym projektu Miniatura 1 oraz projektu dydaktyczno-badawczego w ramach dotacji KNOW, a także wykonawcą 29 projektów badawczych, głównie uczelnianych, oraz jednego projektu NCN OPUS4 (kierownik: prof. dr hab. Krzysztof Bielawski). Współpracowała z wieloma jednostkami krajowymi i zagranicznymi, w tym z Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Wydziałem Chemii Brooklyn College

The City University of New York, Siecią Badawczą Łukasiewicz i wielu innymi, czego owocem były wspólne publikacje. Habilitantka odbyła liczne kursy i szkolenia, w tym z zakresu immunodetekcji białek, chromatografii oraz cytometrii. Podnosiła także swoje kompetencje w ramach stażu w Katedrze Farmakologii i Toksykologii Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie. Uczestniczyła też w programie wsparcia doktorantów UMB „Studiuję, badam, komercjalizuję”. Brak jest w dorobku osiągnięć w zakresie oceny wniosków o finansowanie badań, przyznanie nagród naukowych czy dydaktycznych, jak również współpracy z otoczeniem społecznym i gospodarczym.

Dorobek naukowy dr Agnieszki Gornowicz przed uzyskaniem stopnia doktora obejmuje 6 prac pełnotekstowych o łącznym IF równym 13,422, a po uzyskaniu stopnia doktora - 21 prac (w tym 7 stanowiących osiągnięcie naukowe) z IF = 57,041. W 13 pracach jest pierwszym autorem. Sumaryczny impact factor opublikowanych prac wynosi 70,463 (2140 punktów MEiN), całkowita liczba cytowań wg Web of Science Core Collection to 232, a indeks Hirscha wynosi 8. Habilitantka wygłosiła 7 referatów na konferencjach naukowych w Polsce oraz była współautorem kilkudziesięciu innych doniesień prezentowanych na konferencjach krajowych i zagranicznych. Osiągnięcia naukowe Habilitantki zostały docenione przez władze UMB. Na przestrzeni lat 2012-2020, otrzymała wiele nagród I, II i III stopnia przyznanych przez JM Rektora UMB. O wysokiej pozycji Habilitantki w środowisku naukowym może świadczyć fakt, że była wielokrotnie recenzentem w renomowanych czasopismach, np. takich jak: International Journal of Molecular Sciences, International Journal of Oncology, International Journal of Nanomedicine i wielu innych. Jest też członkiem komitetu redakcyjnego w czasopiśmie International Journal of Molecular Sciences.

Od początku zatrudnienia dr Agnieszka Gornowicz jest zaangażowana w prowadzenie zajęć ze studentami farmacji i kosmetologii. Prowadzi ćwiczenia laboratoryjne z biotechnologii farmaceutycznej ze studentami IV roku farmacji oraz z przedmiotu biotechnologia kosmetyków oraz fakultetu „Biotechnologia w medycynie regeneracyjnej” ze studentami II roku kosmetologii. Od roku 2016 prowadzi także ćwiczenia specjalizacyjne dla studentów V roku farmacji i II roku kosmetologii. W roku akademickim 2020/21 prowadziła zajęcia fakultatywne na międzynarodowych studiach doktoranckich. Habilitantka pełniła funkcję promotora 11 prac magisterskich na kierunku farmacja i kosmetologia, Była także recenzentem 19 prac magisterskich i promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim. Aktualnie pełni funkcję promotora pomocniczego w dwóch przewodach doktorskich. Dr

Gornowicz sprawowała opiekę nad grupą studentów zagranicznych w ramach wymiany IFMSA oraz praktykami studentek kierunku biotechnologia z innych uczelni. Jest także opiekunem Studenckiego Koła Naukowego przy Zakładzie Biotechnologii. Wyniki badań realizowanych przez członków tego Koła były prezentowane na konferencjach dla młodych naukowców. Od roku 2019 dr Gornowicz weszła w skład zespołu hospitującego praktyki zawodowe oraz Wydziałowego Zespołu ds.

Jakości Kształcenia.

Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe pt.: „Molekularne mechanizmy apoptozy i autofagii w terapii celowanej i chemioterapii nowotworów” stanowi zbiór siedmiu prac opublikowanych w latach 2018-21 w czasopismach o zasięgu międzynarodowym o łącznym współczynniku oddziaływania 24,154 (620 punktów MEiN). Wkład Habilitantki w powstanie tych prac polegał na współudziale w opracowaniu koncepcji projektu, przeprowadzeniu doświadczeń, analizie i interpretacji wyników, przeglądzie piśmiennictwa, przygotowaniu manuskryptu i korespondencji z redakcją. Oświadczenia współautorów potwierdzają te deklaracje. We wszystkich pracach Habilitantka jest pierwszym i korespondencyjnym autorem.

Celem prowadzonych przez Habilitantkę badań wchodzących w skład osiągnięcia było wyjaśnienie mechanizmów działania nowych związków o działaniu przeciwnowotworowym w obecności przeciwciała anti-MUC1 z wykorzystaniem linii komórkowych raka piersi, żołądka i okrężnicy. W badaniach zastosowano nowoczesne techniki biologii molekularnej, które Habilitantka wykorzystwała do oceny poziomów markerów apoptozy, autofagii oraz zapalenia. W pracy nr 1 stanowiącej osiągnięcie naukowe oceniono wpływ berenilowego kompleksu platyny(II) w połączeniu z przeciwciałem przeciwko MUC1 w komórkach raka piersi MCF-7 na wybrane markery apoptozy (białko Bax, kaspaza 8 i 9 oraz cytochrom c), a także markery transdukcji sygnału, takie jak: p53, 3-kinaza fosfoinozytydu oraz fosforylowana kinaza białkowa B. Wyniki tych badań wykazały, że łączne podanie obydwu związków silnie indukowało apoptozę w komórkach rakowych przez szlaki mitochondrialne i zewnątrzpochodne. Nie wyjaśniono w Autoreferacie, czy prezentowane w tej pracy badania to kontynuacja pracy doktorskiej, która również dotyczyła berenilowych kompleksów platyny(II), czy też odnoszą się do zupełnie nowych związków z tej samej grupy. W kolejnych pracach (prace nr 2 i 4), stosując tę samą linię komórkową oraz komórki raka żołądka AGS, Habilitantka

testowała skuteczność połączenia przeciwciała przeciwko MUCI z nowym związkiem, pochodną diizochinoliny o nazwie OM -8611. Wyniki tych badań wykazały, że nowy związek stosowany w kombinacji z badanym przeciwciałem wykazywał silniejsze działanie cytotoksyczne i antyproliferacyjne niż monoterapia. Ponadto terapia skojarzona wpływała korzystnie na markery zapalenia, takie jak TNF-C w komórkach raka piersi. Stwierdzono obniżenie stężenia COX-2 i MMP 2 i 9 oraz sICAM1 i mTOR w supernatancie z hodowli MCF-7 w porównaniu do kontroli, monoterapii oraz połączenia etopozydu z przeciwciałem anti-MUCI. W przypadku komórek raka żołądka (praca nr 4), badany związek stosowany w kombinacji z przeciwciałem obniżał stężenie MMP-9, mTOR, sICAM1 oraz zwiększał stężenie MMP-2. W podsumowaniu tej pracy stwierdzono także, że przeciwciało antiMUCI uwrażliwia komórki raka żołądka na nowy związek poprzez indukcję apoptozy i autofagii. W kolejnej pracy (nr 5) po raz pierwszy na świecie badano wpływ przeciwciał przeciwko receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu HER2 na aktywność etopozydu w komórkach raka żołądka. Wyniki tych badań wykazały, że badany lek w połączeniu z pertuzumabem wykazywał większą aktywność przeciwnowotworową, hamując żywotność i proliferację komórek oraz indukując apoptozę, ale nie autofagię. Kolejne dwie prace (nr 6 i 7) dotyczą badań na komórkach raka jelita grubego: DLD-I i HT-29. W pierwszej z nich badano skuteczność przeciwnowotworową nowych pochodnych 1,2,4-triazyny (MM 124 i MM 137), stosując 5-fluorouracyl i roskowitynę jako związki referencyjne. Wyniki tych badań wskazują na znaczne działanie przeciwnowotworowe badanych związków, a obniżenie stężenia bekliny-1, LC3A i LC3B w lizatach komórek świadczy o hamowaniu procesu autofagii przez te związki. W drugiej z prac przedstawiających wyniki badań z użyciem komórek raka okrężnicy wykazano, że pochodna 1,2,4-triazyny (MM 131) powoduje zatrzymanie komórek obydwu linii w fazie S, a w przypadku linii DLD-I także w fazie G2/M. Badany związek obniżał stężenia sICAM-1, mTOR, katepsyny B oraz powodował wzrost stężenia bekliny-1 w obydwu liniach komórkowych. Aktualny stan wiedzy na temat MUCI jako celu molekularnego oraz wyników badań nad przeciwciałami anti-MUCI i inhibitorami małocząsteczkowymi tej glikoproteiny w terapii przeciwnowotworowej przedstawia praca poglądowa nr 3.

Przeprowadzone badania dostarczyły wielu interesujących i wartościowych wyników wskazujących nowe kierunki badań w poszukiwaniu terapii przeciwnowotworowych, jednak uzyskano je wyłącznie w warunkach *in vitro*. Szkoda, że w ramach prowadzonych badań Habilitantka nie pokusiła się o, przynajmniej pilotażowe, badania w modelu zwierzęcym raka. Bez tego typu badań, uzyskane wyniki wskazują tylko na możliwość zastosowania kombinacji

badanych związków, ale nie pozwalają odpowiedzieć na pytanie, czy np. osiągną one wystarczająco wysokie stężenia w miejscu działania lub czy nie wywołają działań toksycznych, które uniemożliwią kontynuację dalszych prac. Inna uwaga dotycząca przeprowadzonych badań odnosi się do stosunkowo małej liczby powtórzeń (zaledwie 3) w niektórych eksperymentach, co nie gwarantuje wiarygodności uzyskanych wyników.

Analiza prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wskazuje, że Habilitantka jest wysokiej klasy specjalistą z zakresu technik biologii molekularnej. W ramach realizowanych prac przeprowadziła dziesiątki eksperymentów z użyciem różnych nowotworowych linii komórkowych i metod pomiaru markerów apoptozy, autofagii i zapalenia. Wyniki przeprowadzonych badań pozwoliły na wytypowanie kombinacji przeciwciała anti-MUCI z nowymi związkami małowcząsteczkowymi lub lekami, które mogą zostać wykorzystane do dalszych badań w modelach zwierzęcych i w przyszłości stanowić skuteczniejszą alternatywę dla istniejących terapii przeciwnowotworowych.

Podsumowanie

Biorąc pod uwagę wartościowy dorobek naukowy, który został istotnie zwiększony po uzyskaniu stopnia doktora oraz przedstawione osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne, należy uznać, że dr Agnieszka Gornowicz jest dobrze zapowiadającym się pracownikiem naukowo-dydaktycznym, o dużym doświadczeniu w badaniach nad nowymi związkami i ich kombinacjami z wykorzystaniem nowotworowych linii komórkowych. Osiągnięcie naukowe, które stanowi cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w impaktowanych czasopismach naukowych stanowi znaczny wkład Habilitantki w rozwój nauk farmaceutycznych. W świetle tych faktów stwierdzam, że zarówno oceniane osiągnięcie naukowe, jak i cały dorobek naukowo-dydaktyczny i organizacyjny spełniają kryteria określone w art. 219 ust. 1 pkt. 1-3 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 z późn. zm.), a Kandydatka jest w pełni przygotowana do samodzielnej pracy naukowej. Dlatego też rekomenduję nadanie dr n. farm. Agnieszce Gornowicz stopnia doktora habilitowanego.



prof. dr hab. n. farm. Elżbieta Wyska

30-688Kraków, ul. Medyczna 9, tel. +48 12 620 57 20, e-mail: farmakokinetyka@uj.edu.pl
www.farmacja.cm.ui.edu.pl