



Prof. dr hab. Jan Barciszewski

[Jan.Barciszewski@ibch.poznan.pl](mailto:Jan.Barciszewski@ibch.poznan.pl)

Poznań, dnia 10 maja 2022

## Ocena

osiągnięcia naukowego oraz dorobku naukowego, dydaktycznego i popularyzatorskiego  
dr n. farm. Agnieszki Gornowicz

### 1. Charakterystyka habilitantki

Agnieszka Gornowicz, ukończyła studia na Wydziale Biologii w zakresie biologii molekularnej na Uniwersytecie Warmińsko-Mazurskim w Olsztynie w 2009. Stopień doktora nauk farmaceutycznych uzyskała na Wydziale Farmacji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w 2015. Jest Dyplomowanym Technikiem Farmaceutycznym od 2010 roku. W okresie 1.06.2010 do 30.09.2010 pracowała jako technolog w Zakładzie Immunologii i Patologii Rozrodu w Instytucie Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności Polskiej Akademii Nauk w Olsztynie. Odbyła Studia Doktoranckie (1.10.2011- 30.09.2015) w Samodzielnej Pracowni Biotechnologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. a następnie była asystentem w tej jednostce. Od 1.07.2018 - jest adiunktem w Zakładzie Biotechnologii. Jest autorką i współautorką 27 publikacji naukowych, w tym 20 prac oryginalnych, z których w 16 jest pierwszym lub drugim autorem. Ponadto, jest współautorką, 96 doniesień zjazdowych, w tym 71 krajowych i 25 zagranicznych opublikowanych w czasopismach i materiałach zjazdowych. Sumaryczny Impact factor według listy Journal Citation Reports (JCR), wynosi 70.463; łączna ilość punktów MEiN -2140 pkt. Indeks Hirscha według Web of Science All Databases wynosi 9.

### 2. Ocena osiągnięcia naukowego

Dr Agnieszka Gornowicz przedstawiła osiągnięcie naukowe pt. Molekularne mechanizmy apoptozy i autofagii w terapii celowanej i chemioterapii nowotworów. Uzyskane osiągnięcie jest zbiorem 7 prac, opublikowanych w latach 2018-2021 o sumarycznym współczynniku oddziaływania (IF) 24, i łącznej ilości punktów Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN) 620.

#### 2.1. Prace składające się na osiągnięcie naukowe.

- 2.1.1 Mechanism of anticancer action of novel berenil complex of platinum(II) combined with anti-MUC1 in MCF-7 breast cancer cells. Gornowicz Agnieszka, Bielawska Anna, Szymanowski Wojciech, Gabryel-Porowska Halina, Czamomysy Robert, Bielawski Krzysztof. *Oncology Letters* 2018: 15, 2340-2348.
- 2.1.2. 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. Gornowicz Agnieszka, Szymanowski Wojciech, Bielawska Anna, Szymanowska Anna, Czamomysy Robert, Kałuża Zbigniew, Bielawski Krzysztof. *Oncology Reports* 2019: 42, 4, 1391-1403.
- 2.1.3. Mucyna-1 (MUC 1) jako obiecujący cel molekularny w terapii przeciwnowotworowej. Gornowicz Agnieszka, Bielawska Anna, Popławska Bożena, Bielawski Krzysztof. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 2019: 73, 53-64.
- 2.1.4. Mucin 1 as a molecular target of a novel diisoquinoline derivative combined with anti-MUC1 antibody in AGS gastric cancer cells. Gornowicz Agnieszka, Szymanowski Wojciech, Bielawski Krzysztof, Kałuża Zbigniew, Michalak Olga, Bielawska Anna. *Molecules* 2021:26, 6504.
- 2.1.5. Anti-HER2 monoclonal antibodies intensify the susceptibility of human gastric cancer cells to etoposide by promoting apoptosis, but not autophagy. Gornowicz Agnieszka, Szymanowski Wojciech, Czamomysy Robert, Bielawski Krzysztof, Bielawska Anna. *Plos One* 2021: 16(8): e0255585.
- 2.1.6. The effect of novel 7-methyl-5-phenyl-pyrazolo[4,3-e]tetrazolo[4,5-4b][1,2,4]triazine sulfonamide derivatives on apoptosis and autophagy in DLD-1 and HT-29 colon cancer cells. Gornowicz Agnieszka, Szymanowska Anna, Mojzych Mariusz, Bielawski Krzysztof, Bielawska Anna. *International Journal of Molecular Sciences* 2020:21, 5221.
- 2.1.7. The anticancer action of a novel 1,2,4-triazine sulfonamide derivative in colon cancer cells. Gornowicz Agnieszka, Szymanowska Anna, Mojzych Mariusz, Czamomysy, Robert, Bielawski Krzysztof, Bielawska Anna. *Molecules* 2021: 26, 2045.

## 2.2. Charakterystyka osiągnięcia badawczego

Jedną z nowych celowanych strategii leczenia nowotworów jest stosowanie przeciwciał monoklonalnych w skojarzeniu z chemioterapeutykami. Interesującym celem molekularnym takiej terapii jest mucyna I (MUC1), transbłonowe glikozydowane białko typu I, której zwiększoną ekspresję wykazano w wielu nowotworach pochodzenia nabłonkowego, w

szczegółności w raku piersi. Mucyna 1 wiąże się z receptorem nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR) i bierze udział w hamowaniu indukcji apoptozy. Zwiększona ekspresja MUC1 jest przyczyną oporności komórek raka tarczycy na cis-platynę, docetaksel i doksorubicynę oraz komórek raka piersi na trastuzumab (2.2.3). Berenilowe kompleksy platyny(II) w odróżnieniu od cisplatiny wiążą się do małej brzozy DNA, wykazują duże powinowactwo do pary zasad adenina-tymina i tworzą wiązania krzyżowe z DNA. Stwierdzono pozytywny wpływ skojarzonego działania nowego berenilowego kompleksu platyny(II) wraz z przeciwciałem anti-MUC1 na aktywację kaspazy-8 i kaspazy-9 oraz wzrost stężenia białek zaangażowanych w proces programowanej śmierci komórek: pro-apoptotycznego białka Bax, cytochromu c, kaspazy-8, kaspazy-9 w estrogenozależnych komórkach raka piersi (2.2.1). Po analizie serii nowych analogów oktahydropirazyno[2,1-a:5,4-a']diizochinoliny wyselekcjonowano związek OM-8611, który skojarzony z przeciwciałem anti-MUC1 działa wielokierunkowo na komórki raka piersi MCF-7 oraz na komórki raka żołądka AGS (2.2.2). Wykazano, że przeciwciało anti-MUC1 ze związkiem OM-8611 charakteryzuje się silniejszym działaniem cytotoksycznym i antyproliferacyjnym niż monoterapia OM-8611 czy etopozydem. Skojarzona terapia powoduje zatrzymanie dużego odsetka komórek raka piersi w fazie G2/M, indukcję apoptozy, a także wzrost stężenia białka Bax o właściwościach proapoptotycznych. Znaczny spadek stężenia cytokiny prozapalnej TNF zaobserwowano po zastosowaniu skojarzonego działania związku OM-8611 i przeciwciała anti-MUC1 w komórkach raka piersi MCF-7. Ta terapia prowadzi do obniżenia stężenia COX-2 w lizatach komórek MCF-7, oraz MMP-2 i MMP-9 w supernatantach z hodowli komórek MCF-7. W przypadku komórek raka żołądka, obserwowano obniżenie stężenia MMP-9 oraz wzrost stężenia MMP-2. Niskie stężenia mTOR wykryto w badanych liniach komórek nowotworowych po terapii skojarzonej. Ponadto pokazano, że etopozyd (związek OM-8611), przeciwciało anti-MUC1 jak również dwa chemioterapeutyki w skojarzeniu obniżają poziom sICAM1. Oddziaływanie MUC1 z ICAM1 ogranicza możliwości przemieszczania się komórek nowotworowych do naczyń krwionośnych i powstawanie przerzutów (2.2.2; 2.2.4). Analizowano aktywność przeciwnowotworową etopozydu w skojarzeniu z trastuzumabem lub pertuzumabem w komórkach raka żołądka AGS z ekspresją HER2 oraz w komórkach raka piersi, MCF-7 (HER2-), MDA-MB-231 (HER2-) i HCC1954 (HER2+). Oceniono wpływ monoterapii i skojarzonego działania etopozydu z przeciwciałami monoklonalnymi anti-HER2 na przeżywalność, biosyntezę DNA i molekularny mechanizm indukcji apoptozy. Komórki raka piersi nie były podatne na sam etopozyd i jego skojarzenie z przeciwciałami anti-HER2, natomiast ich cytotoksyczne i anty-proliferacyjne działanie obserwowano w komórkach raka żołądka AGS. Pertuzumab wraz z etopozydem hamuje

żywołność i proliferacje mocniej niż monoterapia oparta na etopozydzie lub skojarzenie trastuzumabu i etopozydu. Pertuzumab z etopozydem prowadzi do indukcji apoptozy, gdzie wykazano dużą liczbę komórek z aktywną kaspazą-8 i 9 oraz obniżony poziom MMP. Pokazano, że stężenie Bekliny-1 jest zależne od dawki chemioterapeutyku. Większa dawka etopozydu w skojarzeniu z trastuzumabem lub pertuzumabem prowadzi do obniżenia stężenia analizowanego białka w lizatach komórkowych. Wszystkie badane związki powodowały obniżenie stężenia LC3A i LC3B. Stwierdzono, że autofagia nie była indukowana podczas monoterapii oraz strategii skojarzonej. Wskazuje to na hamowanie autofagii zwiększa podatność komórek nowotworowych na leczenie i sprzyja indukcji programowanej śmierci komórek raka żołądka (2.2.5). Analizowano wpływ nowych sulfonamidowych pochodnych 1,2,4-triazyny (MM 1 24, MMI 37) i na proces autofagii w dwóch liniach komórkowych raka okrężnicy DLD-1 i HT-29 (2.2.6). Powodują one spadek stężenia Bekliny-1, LC3A oraz LC3B w lizatach komórek HT-29 i DLD-1. Posiadają także obiecujące właściwości przeciwnowotworowe i hamują proces autofagii (2.2.6). Związek MMI31 powoduje zatrzymanie największego odsetka komórek linii DLD-1 w dwóch fazach: S oraz G2/M, natomiast w przypadku linii HT-29 tylko w fazie S cyklu komórkowego. Wykazano, że nowa sulfonamidowa pochodna 1,2,4-triazyny indukuje obniżenie stężenia sICAM-1, mTOR, katepsyny-B oraz powoduje wzrost stężenia Bekliny-1 w obu analizowanych liniach nowotworowych (2.2.7).

### 2.3. Wnioski ogólne wynikające z przeprowadzonych badań:

- 2.3.1. Przeciwciała anti-MUC1 skojarzone z nowym berenilowym kompleksem platyny(II) lub nową pochodną oktahydropirazyno[2,1-a:5,4-a']diizochinoliny mogą stanowić obiecującą strategię terapeutyczną w komórkach raka piersi MCF-7.
- 2.3.2. Zaproponowano mechanizm przeciwnowotworowego działania berenilowego kompleksu platyny(II), który polega na indukcji apoptozy związanej ze wzrostem stężenia białka Bax, cytochromu c, kaspazy-8, kaspazy-9 oraz białka p53.
- 2.3.3. Wielokierunkowe działanie nowej pochodnej oktahydropirazyno[2,1- a:5,4- a']diizochinoliny i przeciwciała anti-MUC1 polega na indukcji mitochondrialnego szlaku apoptozy, spadku stężenia MMP-2, MMP-9, sICAM1 i mTOR. Pochodne te wykazują działanie przeciwzapalne związane z obniżeniem stężenia TNF-alfa oraz COX-2.
- 2.3.4. Nowa pochodna oktahydropirazyno[2,1—a:5,4-a']diizochinoliny w skojarzeniu z przeciwciałem anti-MUC1 indukuje programowaną śmierć komórek raka żołądka AGS oraz obniżenie stężenia białek takich jak MMP-9, mTOR, sICAM1.

2.3.5. Nowe, sulfonamidowe pochodne 1,2,4-triazyny charakteryzują się wysoką, aktywnością przeciwnowotworową w komórkach raka okrężnicy HT-29 oraz DLD-1. Molekularny mechanizm ich działania polega na hamowaniu procesu autofagii i obniżeniu stężenia białek zaangażowanych w progresję nowotworu takich jak: sICAM-1, mTOR, katepsyny-B.

2.3.6. Pertuzumab w skojarzeniu z etopozydem stanowi alternatywę monoterapii w leczeniu nowotworów żołądka z nadekspresją receptora HER2.

### 3. Charakterystyka innych osiągnięć badawczych

3.1. Dorobek naukowy nie wchodzący w skład osiągnięcia dotyczy czterech zagadnień:

3.1.1. Poszukiwania markerów choroby próchnicowej w ślinie niestymulowanej nastolatków. Cykl ten obejmuje prace przedstawiające ocenę stężenia cytokin prozapalnych, mucyn, laktoperoksydazy, sIgA oraz histatyny-5 w ślinie niestymulowanej nastolatków.

3.1.2. Analiza skojarzonego działania przeciwciała monoklonalnego anti-MUC1 z kompleksami berenilowymi. Celem badań była ocena cytotoksyczności, wpływ na proces biosyntezy DNA i kolagenu, monoterapii oraz skojarzonego działania przeciwciała anti-MUC1 i kompleksów platyny: cisplatyny i berenilowego dwurdzeniowego kompleksu platyny(II), [Ptz-4-etylopirydyna4(bereni1);]Cl4 (Pt12).

3.1.3. Badania molekularnych mechanizmów działania nowych, potencjalnych leków przeciwnowotworowych. Wykazano, że najbardziej aktywnymi związkami w obu analizowanych liniach komórkowych raka piersi były nowe związki oznaczone jako 3 i 4. Związki te indukują apoptozę. Wykazano wyższą aktywność kaspaz 3, 8, 9 i 10, co potwierdza, że indukcja apoptozy jest związana z zewnętrznym i wewnętrznym szlakiem programowanej śmierci komórek. Potwierdzono, że nowe związki w grupie pochodnych diizochinoliny są obiecującymi kandydatami dla terapii przeciwnowotworowej.

3.1.4. Poszukiwania markerów otyłości w ślinie niestymulowanej u kobiet. Wykazano, że kobiety z otyłością metaboliczną miały znacznie zwiększone stężenia IL-8, kalprotektyny i MMP-2. Zaobserwowano dodatnie korelacje BMI z TNF-alfa, IL-8 i MMP-2. Poziom insuliny dodatnio korelował ze stężeniem TNF-alfa.

3.2. Udział w realizacji projektów badawczych.

Dr Agnieszka Gornowicz była kierownikiem 10 projektów badawczych oraz współwykonawcą 29 innych.

#### 4. Charakterystyka działalności dydaktycznej i organizacyjnej

- 4.1. Prowadzi ćwiczenia laboratoryjne z biotechnologii farmaceutycznej dla studentów farmacji oraz biotechnologia kosmetyków na kierunku kosmetologia II stopnia.
- 4.2. Prowadzi ćwiczenia specjalistyczne z kosmetologii dla studentów farmacji.
- 4.3. Była promotorem 11 prac magisterskich na Wydziale Farmacji i Kosmetologii.
- 4.4. Była recenzentem 19 prac magisterskich na Farmacji i Kosmetologii.
- 4.5. Była promotorem pomocniczym w zakończonym przewodzie doktorskim.
- 4.6. Jest promotorem pomocniczym w innym otwartym przewodzie.
- 4.7. Jest opiekunem Koła Naukowego.

#### 5. Wniosek końcowy

Analiza osiągnięcia naukowego (cykl 7 publikacji) oraz całego dorobku naukowego, jego walory merytoryczne i formalne, a także znaczące doświadczenie w działalności dydaktycznej i organizacyjnej pozwala stwierdzić, że dr Agnieszka Gornowicz spełnia ustawowe wymogi stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego (art. 221 ust. 4 i 5 ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz 85. Z późn. zm.).

Wnioskuje o nadanie dr Agnieszce Gornowicz stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

