



WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY

ZAKŁAD FARMACJI STOSOWANEJ

Warszawa, 27.08.2022

**Recenzja w postępowaniu habilitacyjnym dr n. farm. Ilony Ościłowskiej:
ocena osiągnięcia naukowego pt: „Mechanizmy regulujące *PRODH/POX*-zależną
apoptozę w komórkach raka piersi *MCF*” oraz ocena całokształtu
aktywności naukowej.**

Prowadzenie badań z zakresu onkologii doświadczalnej wynika z umacnianej przez czas, świadomości człowieka – naukowca, iż komórki nowotworowe, ich obecność, nadmiar, konsekwencje obecności stwarzają zagrożenie dla życia, niszczą prawie zawsze fenomen życia. Upoważnienie do prowadzenia badań onkologicznych wynika z potrzeby czynienia dobra, pomocy Drugiemu. Może być również tożsame z przekonaniem, iż odkrywać przyczyny, definiować mechanizmy, proponować leki znaczy umacniać się na stanowisku o kluczowym znaczeniu dla nauki – biochemicznego środowiska badawczego. Jest istotnym, aby widzieć rodowód wielu współczesnych dyscyplin naukowych w pierwotnych pracach biochemicznych. Nauka zawsze jest konsekwencją wcześniejszych odkryć, doświadczeń i wyzwań wielu pokoleń badaczy. Jest wyczuwalnym, iż zainteresowania i dociekliwość badawczą Habilitantki, Pani dr Ilony Ościłowskiej ukształtował Pan Prof. dr hab. n. farm Jerzy Pałka. Gratuluję Panu Profesorowi Habilitantki.

Uwagę nad analizą osiągnięć naukowych Pani dr n. farm Ilony Ościłowskiej w kierunku ubiegania się o stopień doktora habilitowanego należy rozpocząć od podkreślenia, iż Pani dr Ościłowska jest absolwentką dwóch kierunków studiów prowadzonych przez Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku - analityki medycznej (mgr analityki medycznej, UMB 2013) oraz farmacji (mgr farmacji, UMB 2013). Dwukierunkowe przygotowanie akademickie z pewnością ułatwia Habilitantce

sprawne poruszanie się w środowisku onkologii doświadczalnej i zdobywanie stopni naukowych. Rozwój naukowy Habilitantki wiąże się oczywiście również z uzyskaniem stopnia naukowego doktora nauk farmaceutycznych (dr n. farm., UMB 2018). Habilitantka uzyskała stopień doktora opierając się o rozprawę doktorską „*Wpływ dostępności proliny na proces POX-zależnej apoptozy/autofagii w komórkach raka piersi MCF-7*”, promotor Prof. dr hab. n. farm Jerzy Pałka. Dr Ilona Ościłowska uzyskała również stopień specjalizacji z zakresu farmacji aptecznej (UMB, 2018) oraz farmacji klinicznej (UM we Wrocławiu, 2021). Obecnie jest uczestniczką kształcenia w zakresie kursu MBA w ochronie zdrowia (Wyższa Szkoła Kadr Menadżerskich, Konin). W zakresie pracy zawodowej Habilitantka ujawnia doświadczenia zdobyte na stanowisku wykładowcy przedmiotów zawodowych w Akademickiej Policealnej Szkole Medycznej w Białymstoku (APSM, 2014-2018) oraz Wyższej Szkole Medycznej w Białymstoku (WSM, 2015-2016). Praca badawcza wiąże się z obecnością Habilitantki w Zakładzie Chemii Leków (2015-2021) oraz Zakładzie Analizy i Bioanalizy Leków (od 2021) Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Dr n. farm. Ilona Ościłowska wnioskiem formalnym z dnia 19.01.2022 r. (UMB / RDN Warszawa) wnosi o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauki medyczne i nauki o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne. Osiągnięcie naukowe (habilitacyjne) będące podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego zatytułowano: „*Mechanizmy regulujące PRODH/POX-zależną apoptozę w komórkach raka piersi MCF-7*”. Osiągnięcie habilitacyjne stanowi cykl pięciu powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w rozpoznawalnych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym (nr 1-5):

1. Pałka Jerzy, **Ościłowska Ilona**, Szoka Łukasz Marek. Collagen metabolism as a regulator of proline dehydrogenase/proline oxidase-dependent apoptosis/autophagy. *Amino Acids* 2021, 9 pp; DOI: 10.1007/s00726-021-02968-y. IF2020= 3.520, MEiN= 100.
2. **Zaręba Ilona**, Huynh Thi Yen Ly, Kazberuk Adam, Teul Joanna, Klupczyńska Agnieszka, Matysiak Jan, Surazyński Arkadiusz, Pałka Jerzy. Overexpression of prolidase induces autophagic death in MCF-7 breast cancer cells. *Cellular*

Physiology and Biochemistry 2020, 54, 875-887; DOI: 10.33594/000000275; IF2020= brak danych, IF2017= 5.500, MEiN = 140.

3. **Ościłowska Ilona**, Huynh Thi Yen Ly, Baszanowska Weronika, Prokop Izabela, Surazyński Arkadiusz, Galli Mauro, Zabielski Piotr, Pałka Jerzy. Proline oxidase silencing inhibits p53-dependent apoptosis in MCF-7 breast cancer cells. *Amino Acids* 2021, 14 pp; DOI: 10.1007/s00726-021-03013-8; IF2020= 3.520, MEiN= 100.
4. Lewoniewska Sylwia*, **Ościłowska Ilona***, Huynh Thi Yen Ly, Prokop Izabela, Baszanowska Weronika, Bielawska Katarzyna, Pałka Jerzy. Troglitazone-induced PRODH/POX-dependent apoptosis occurs in the absence of estradiol or ER β in ER-negative breast cancer cells. *Journal of Clinical Medicine* 2021: 10, 20, 18 pp., DOI: 10.3390/jcm10204641; IF2020= 4.242, MEiN= 140.
5. Misiura Magdalena*, **Ościłowska Ilona***, Bielawska Katarzyna, Pałka Jerzy, Miłyk Wojciech. PRODH/POX-dependent celecoxib-induced apoptosis in MCF-7 breast cancer. *Pharmaceuticals* 2021: 14, 9, 13 pp; DOI: 10.3390/ph14090874; IF2020= 5.863, MEiN= 100.

* autor równorzędny

Cykl pięciu prac obejmuje jedną pracę przeglądową (nr 1) oraz cztery prace oryginalne (nr 2-5). W cyklu pięciu prac opublikowanych w czasopismach o wysokich współczynnikach oddziaływania (IF) Habilitantka jest pierwszą autorką w czterech z pięciu prac, to jest we wszystkich publikacjach oryginalnych. W dwóch pracach oryginalnych Habilitantka jest równorzędną pierwszą autorką (nr 4-5). Współautorzy prac (z wyłączeniem mgr Joanny Teul, brak kontaktu) zdefiniowali swój udział w powstaniu prac i wyrazili zgodę na włączenie publikacji (nr 1-5) do postępowania habilitacyjnego dr Ilony Ościłowskiej. Sumaryczny współczynnik oddziaływania (IF) publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego w postępowaniu habilitacyjnym (nr 1-5) wynosi 17,145 (MEiN=580). Publikacje (nr 1-5) są spójne tematycznie, dobrze dobrane spośród ogólnego, bogatego dorobku naukowego Habilitantki (61 prac; IF=120,409). Publikacje oddają niezwykle logiczny przebieg pracy doświadczalnej, konsekwentny układ badań, ciąg zdarzeń w trybie przyczyna / skutek. Chronologiczna analiza publikacji pozwala odtworzyć projektowane doświadczenia, poznać rozwijane i dojrzewające koncepcyjnie założenia prac,

zrozumieć uzasadnienie intelektualne badań. Końcowo, cykl prac pozwala sformułować szerokie wnioski dotyczące mechanizmów wzbudzenia apoptozy / autofagii w komórkach raka piersi z udziałem sygnalizacji zależnej od dehydrogenazy prolinowej / oksydazy prolinowej (PRODH/POX). Cykl prac habilitacyjnych jasno ujawnia zainteresowanie Habilitantki biochemią nowotworów. Uwaga skupia się na poznaniu biologicznych podstaw mechanizmów apoptozy / autofagii oraz badaniu czynników, środowiska kontroli ekspresyjnej procesów zależnych od PRODH/POX. Badania dostarczają informacji poznawczych, choć przesłaniem prac Habilitantki wydają się być przede wszystkim implikacje terapeutyczne, myśli o potencjalnych zastosowaniach uzyskiwanych rozwiązań w terapii chorych onkologicznych. Funkcja i znaczenie biologiczne PRODH/POX w sygnalizacji komórkowej są już skądinąd znane w środowisku. Istotnie, w zależności od środowiska, PRODH/POX wiązana jest z komórkowym wytwarzaniem ATP lub generowaniem reaktywnych form tlenu i indukcją apoptozy / autofagii. Rozbudowywanie stanu wiedzy na temat dyskusyjnych mechanizmów molekularnych modyfikacji funkcji PRODH/POX było uzasadnionym celem prac badawczych Habilitantki. Badania zostały przeprowadzone głównie w oparciu o komórki dobrze ustalonych i znanych linii komórkowych raka piersi (np. natywnych MCF-7) i z wykorzystaniem w pełni zawansowanych, aktualnych metod badawczych biochemii/biologii molekularnej włączając stosowanie konstruktów pozwalających na uzyskiwanie nadekspresji wybranych genów, wyciszanie wybranych sekwencji, jak i wykonywanie złożonych analiz proteomicznych. W części badań Habilitantka wykorzystuje również testowane w warunkach hodowli komórek *in vitro* znane substancje aktywne / środki lecznicze (NLPZ). Referencyjność zastosowanych metod oddają przyzwoite IF czasopism, w których Habilitantka opublikowała prace. Współczynniki oddają jakość badań, choć jednak cytowalność publikacji Habilitantki nie jest zbyt wysoka (178); *de facto* indeks Hirscha nie jest zbyt niski (H=9), najpewniej z uwagi, iż sumarycznie Habilitantka posiada wiele wartościowych prac (IF=120,409). W prowadzonych badaniach Habilitantka konsekwentnie rozszerza stan wiedzy dotyczący roli proliny, sygnalizacji PRODH/POX w komórkach raka piersi oraz systematycznie uzupełnia, rozbudowuje warsztat badawczy o nowe techniki pozwalające weryfikować doświadczalnie definiowane założenia badawcze. Część z założeń koncepcyjnych Habilitantka zawarła w spójnej pracy przeglądowej uwydatniającej rolę biosyntezy kolagenu i prolidazy w indukcji zależnej od

PRODH/POX apoptozy w komórkach nowotworowych (publikacja nr 1). W dalszych pracach Habilitantka kontynuowała weryfikację wysuniętej hipotezy badawczej. Trafność założeń Habilitantka przedstawiła już w publikacji nr 2 wskazując, iż nadekspresja prolidazy powoduje wzrost stężenia cytoplazmatycznej proliny i prowadzi tym samym do indukcji autofagii komórek nowotworowych MCF-7. Dojrzałym uzupełnieniem publikacji nr 2 jest następna praca cyklu (nr 3) wskazująca, że wyciszenie ekspresji genu PRODH/POX prowadzi do wzrostu ekspresji prolidazy tworzącej kompleks z białkiem TP53 ograniczając aktywność proapoptotyczną supresora. Przesłanie, aby wyjaśniać mechanizmy apoptozy zależne od PRODH/POX Habilitantka ujęła również w pracach nr 4 i 5 cyklu habilitacyjnego. W publikacji nr 4 Habilitantka zwróciła uwagę, iż apoptozę zależną od PRODH/POX indukuje wzrost ekspresji PRODH/POX (stymulacja np. troglitazonem) w nieobecności estradiolu. Ciekawe w zakresie potencjalnych zastosowań farmakoterapeutycznych w onkologii są również wnioski płynące z publikacji nr 5. Poszukując czynników indukujących apoptozę / autofagię w komórkach nowotworowych Habilitantka zwróciła uwagę na ligandy PPAR- γ (induktory ekspresji PRODH/POX). W pracy wykorzystano niesteroidowy lek przeciwzapalny, celekoksyb (NLPZ). Habilitantka podkreśla, iż celekoksyb indukuje apoptozę komórek nowotworowych poprzez wzrost ekspresji PRODH/POX i zwiększenie dostępności proliny (w komórkach MCF-7^{wt} obserwowano np. wzrost ekspresji genu proapoptotycznego białka BAX).

Cykl publikacji wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego stanowi spójną całość, jest układem konsekwentnie dobranych badań wykonanych w zgodzie w nadrzędną koncepcją, przesłaniem intelektualnym o wyjątkowej roli sygnalizacji PRODH/POX w indukcji apoptozy, autofagii w komórkach nowotworowych. Determinacji do pracy doświadczalnej wnoszącej wartości poznawcze towarzyszyło Habilitantce ustawiczne przesłanie, iż uzyskiwane informacje mogą mieć znaczenie w planowaniu przyszłych rozwiązań terapii chorych onkologicznych. O ile Habilitantka będzie kontynuować badania, rozszerzy doświadczenia o linie nowotworów o innych lokalizacjach, uwzględni konieczność weryfikacji hipotez badawczych w badaniach *in vitro* (przeszczepialne nowotwory, zwierzęta laboratoryjne) oraz również uwzględni potrzebę przygotowania odpowiednich formułacji farmaceutycznych wówczas z pewnością określenia „*potencjalne zastosowania w farmakoterapii*” ustąpią na rzecz „*gotowe do zastosowań w badaniach klinicznych*”.

Dorobek naukowy dr Ościłowskiej budują publikacje naukowe wchodzące w skład osiągnięcia naukowego (habilitacyjnego) oraz pozostałe prace. Całość dorobku wnosi 120,409 pkt. (IF) oraz 3230 pkt. (MEiN). Liczba cytowań Habilitantki wynosi 178, indeks Hirscha = 9. Dorobek naukowy Habilitantki ubogacają również liczne wystąpienia konferencyjne, zdobyte doświadczenia w trakcie szkoleń, kursów, profilowych warsztatów również międzynarodowych (Finlandia 2014, Hiszpania 2015). Na uwagę zasługuje kierowanie przez Habilitantkę projektem finansowanym w ramach programu Preludium („Rola estrogenów w regulacji PRODH/POX-zależnej apoptozy/autofagii w komórkach raka piersi MCF-7”, 2018-2022, NCN). Podkreślić należy niezwykłą determinację Habilitantki do pracy badawczej, przejawem której jest udział Habilitantki w pracach wielu zespołów badawczych i realizacja tym samym różnorodnych, ale powiązanych tematycznie projektów badawczych. Udział w realizacji projektów poparty jest opublikowanymi pracami. Aktywność badawczą Habilitantki nieco urozmaica również praca dydaktyczna. Habilitantka relacjonuje udział w prowadzeniu wybranych zajęć ze studentami analityki medycznej, kosmetologii, farmacji. Aktywność dydaktyczna nie jest imponująca. Pełna aktywność akademicka wiąże się z prowadzeniem regularnych, przewidzianych klasycznymi standardami nauczania przedmiotów. Chcąc spójnie budować społeczność akademicką trzeba uwzględnić konieczność pełnego udziału w dydaktyce.

Podsumowując, wyrażam zdecydowane stanowisko, iż dorobek naukowy uwidoczniiony osiągnięciem naukowym w postaci publikacji cyklu habilitacyjnego, całokształt osiągnięć badawczych, uzyskane wykształcenie akademickie, bogate doświadczenie badawcze w pełni upoważniają Panią Dr n. farm Ilonę Ościłowską do ubiegania się o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne. Dr n. farm. Ilona Ościłowska spełnia oczekiwania formalne wymagane w przebiegu przewodu habilitacyjnego. Niniejszym wnoszę do Wysokiego Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie Pani dr n. farm. Ilony Ościłowskiej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

**WARSZAWSKI
UNIWERSYTET MEDYCZNY
Zakład Farmacji Stosowanej
03-007 Warszawa, ul. Banacha 1
Tel/fax (022) 57-20-978, tel. (022) 57-20-977**

**KIEROWNIK
Zakład Farmacji Stosowanej WUM
Maciej Małecki
prof. dr hab. n. farm. Maciej Małecki**