



UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

Prof. zw. dr hab. Justyn Ochocki
Katedra Chemii Medycznej
Zakładu Chemii Bionieorganicznej
Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Muszyńskiego 1
90-151 Łódź
e-mail: justyn.ochocki@umed.lodz.pl

24 lipca 2022



RPW/17239/2022
Data: 2022-09-01
UMB

RECENZJA

w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego dr n. farm. Ilony Ościłowskiej. asystenta w Zakładzie Analizy i Bioanalizy Leków, Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (UMB) w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne

1. Dane biograficzne

Dr n. farm. Ilona Ościłowska ukończyła (2007 – 2013) studia jednolite magisterskie na Wydziale Farmaceutycznym z oddziałem Medycyny Laboratoryjnej na kierunku Farmacja w Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku uzyskując tytuł zawodowy magistra farmacji.

Dr n. farm. Ilona Ościłowska ukończyła również (2008 – 2013) studia jednolite magisterskie na Wydziale Farmaceutycznym z oddziałem Medycyny Laboratoryjnej na kierunku Analityka Medyczna w Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku uzyskując tytuł zawodowy magistra analityki medycznej.

Studia doktoranckie na Środowiskowych Studiach Doktoranckich w Języku Angielskim Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim oraz Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego Białymstoku, ukończyła w 2018 roku. Stopień doktora nauk farmaceutycznych, nadany uchwałą Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku uzyskała w 2018 roku (z wyróżnieniem) na podstawie rozprawy doktorskiej pt. "Wpływ dostępności proliny na proces POX-zależnej apoptozy/autofagii w komórkach raka piersi MCF-7.". Promotorem rozprawy był prof. dr hab.

Jerzy Pałka. W trakcie studiów doktoranckich dr Ilona Ościłowska odbyła 3,5-miesięczny staż naukowy w Uniwersytecie w Turku, Finlandia (2014).

Odbyła specjalizację (w latach 2015-2018) z zakresu farmacji aptecznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej uzyskując tytuł specjalisty Farmacji Aptecznej. W roku 2019 ukończyła Podyplomowe Studia Zarządzania Projektami w Szkole Głównej Handlowej, a w latach 2018-2021 odbywała staż specjalizacyjny z zakresu farmacji klinicznej. Od 2021 roku jest również uczestnikiem Podyplomowych Studiów z zakresu MBA w ochronie zdrowia.

W latach 2015 – 2022 była zatrudniona w Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku w Zakładzie Chemii Leków i w Zakładzie Analizy i Bioanalizy Leków w ramach projektów finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki w ramach konkursów OPUS.

1. Ocena dorobku naukowo-badawczego

Dorobek naukowy dr Ilony Ościłowskiej obejmuje 83 publikacje, w tym 33 prace oryginalne, 28 poglądowych i 22 rozdziały w monografiach oraz 84 komunikaty prezentowane na konferencjach naukowych krajowych (69) i międzynarodowych (22), a także 3 zgłoszenia patentowe. Sumaryczny IF= 120,409 (3230 punkty MEiN). W 11 pracach jest pierwszym autorem.

Z dorobku naukowego Habilitantka wyodrębniła 5 prac opublikowanych w latach 2020-2021 (4 oryginalne i 1 poglądowa) o łącznym IF = 17,145 (580 punktów MEiN), stanowiących szczególne osiągnięcie (w myśl art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy z 20 lipca 2018, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, Dz.U. z 2021 r. poz. 478 ze zm.).

W początkowym okresie działalności badawczej w Zakładzie Chemii Leków Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, głównym przedmiotem zainteresowania naukowego Habilitantki była biochemia nowotworów ze szczególnym uwzględnieniem roli metabolizmu proliny w regulacji apoptozy i autofagii.

Szczególną uwagę zwróciła na mitochondrialny enzym, oksydazę prolinową (POX) uczestniczący w regulacji procesów oksydo-redukcyjnych i energetycznych komórki. Jest to jedyny enzym degradujący prolinę, który w szczególnych warunkach metabolicznych komórki generuje reaktywne formy tlenu (RFT) indukujące apoptozę lub ATP sprzyjając funkcji przeżycia. Rolę POX w indukcji apoptozy Habilitantka postanowiła sprawdzić poprzez wyciszenie ekspresji tego enzymu przy użyciu narzędzi inżynierii genetycznej. W tym celu we współpracy z Uniwersytetem w Turku (Finlandia), dr Ościłowska stworzyła model komórkowy z wyciszoną ekspresją POX przy użyciu specyficznego shRNA.

Badania te przyczyniły się do stworzenia innowacyjnego modelu badawczego oceny roli POX w regulacji procesów przeżycia i śmierci komórki nowotworowej. Dalsze badania skoncentrowane były na analizie zależności pomiędzy metabolizmem proliny (dostępnością proliny, ekspresją POX, aktywnością prolidazy, intensywnością biosyntezy kolagenu) i aktywnością szlaków metabolicznych w komórkach nowotworowych.

Wyniki tych badań stały się przedmiotem kilku publikacji, doniesień konferencyjnych i rozprawy doktorskiej Habilitantki pt. "Wpływ dostępności proliny na proces POX-zależnej apoptozy/autofagii w komórkach raka piersi MCF-7".

Działalności naukowej Kandydatki towarzyszy owocna współpraca naukowa z Zakładem Biologii Molekularnej Uniwersytetu w Pavii (Włochy), Centrum Metabolomiki w Uniwersytecie San Pablo-CEU w Madrycie (Hiszpania) oraz niektórymi jednostkami badawczymi Uniwersytetów Medycznych w Poznaniu i w Białymstoku.

W całym okresie działalności badawczej dr Ilona Ościłowska brała udział w realizacji 30 projektów, w tym 2 projekty realizowane w ramach programu badań statutowych Uczelni (2017-2021), projekt NCN PRELUDIUM (2018-2022), 2 projekty finansowane ze środków Unii Europejskiej i MNiSW, w których pełniła funkcję kierownika projektu oraz 12 projektów realizowanych w ramach programu badań statutowych Uczelni (2013-2022), 3 projektów NCN (2014-2022), 8 projektów finansowanych z programu badań i innowacji „Horyzont 2020” i ze środków Unii Europejskiej i MNiSW, Inkubator Innowacyjności (2018-2019), w których pełniła funkcję wykonawcy projektu. Dowodem wysokich kompetencji naukowo-badawczych jest współautorstwo 3 krajowych patentów (2022).

Opisany powyżej zarys działalności naukowej Habilitantki dowodzi szczególnego zainteresowania poszukiwaniem molekularnych strategii eksperymentalnej farmakoterapii raka w obrębie mechanizmów regulacji POX-zależnej apoptozy. Całokształt działalności naukowo-badawczej Habilitantki z tego okresu przyczynił się do postępu wiedzy w zakresie biologii molekularnej i eksperymentalnej farmakoterapii raka piersi.

Wyniki badań dr Ilona Ościłowska opublikowała w prestiżowych, specjalistycznych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym: *Amino Acids, Frontiers in Pharmacology, Biomolecules, Cancers, International Journal of Molecular Sciences, Nutrients, Journal of Clinical Medicine, International Journal of Nanomedicine*.

Uzyskane wyniki były prezentowane na wielu międzynarodowych konferencjach naukowych, np. we Włoszech, Czechach, Austrii, Bułgarii i Korei Płd. Jest to wartościowy dorobek naukowy o znaczeniu poznawczym i aplikacyjnym.

Na podkreślenie zasługuje fakt powierzenia Jej funkcji recenzenta przez redakcje prestiżowych czasopism naukowych: *Bioscience Reports, Molecules, Pharmaceuticals, International Journal of Molecular Science*.

Zakres zainteresowań badawczych dr Ościłowskiej nie ogranicza się jedynie do biologii raka. Habilitantka przeprowadza również wielopłaszczyznowe analizy farmakoekonomiczne dotyczących stosowanych obecnie schematów terapii w różnych jednostkach chorobowych (m.in. POChP, astma, depresja, alergie). Badania te stanowią innowacyjne podejście do oceny skuteczności wykorzystywanych obecnie farmakoterapii, głównie w aspekcie ich finansowania przez płatnika publicznego.

2. Ocena osiągnięcia naukowego określonego w art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy z 20 lipca 2018, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2021 r. poz. 478 ze zm.).

Osiągnięciem naukowym Kandydatki jest przedstawienie dowodów, że pobudzenie ekspresji POX i dostępność proliny do tego enzymu sprzyja indukcji POX-zależnej apoptozy stanowiąc nową, potencjalną strategię eksperymentalnej farmakoterapii raka piersi. Wyniki tych badań opisano w 4 pracach doświadczalnych i 1 pracy poglądowej, które stanowią osiągnięcie habilitacyjne.

Osiągnięcie habilitacyjne Dr Ilony Ościłowskiej jest konsekwencją realizacji tematyki badawczej podjętej podczas studiów doktoranckich (2013-2018) dotyczącej roli POX w indukcji apoptozy, autofagii lub przeżycia w komórkach raka piersi MCF-7. Tematyka ta była szczególnie intensywnie rozwijana po uzyskaniu stopnia naukowego doktora. Ten obszar badawczy, konsekwentnie realizowany przez wiele lat dostarczył nowej wiedzy o mechanizmach regulacji POX-zależnej apoptozy w komórkach raka piersi i pozwolił na podsumowanie osiągniętych wyników w formie cyklu publikacji pt. **„Mechanizmy regulujące PRODH/POX-zależną apoptozę w komórkach raka piersi MCF-7”** stanowiących 4 prace oryginalne i 1 poglądową o łącznym współczynniku oddziaływania **IF = 17,145 (580 punktów MEiN)**, opublikowane w latach 2020-2021. W 4 pracach tego cyklu Kandydatka jest pierwszym bądź równoważnym pierwszym autorem, w 1 pracy drugim autorem. We wszystkich 5 pracach omawianego cyklu, dominująca rola dr Ilony Ościłowskiej w koncepcji, organizacji pracy i przeprowadzeniu doświadczeń została potwierdzona oświadczeniami współautorów. Przedstawienie osiągnięcia habilitacyjnego w tej formie spełnia wymagania **art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy z 20 lipca 2018, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, t.j. Dz.U. z 2021 r. poz. 478 ze zm.**

W powyższych pracach Habilitantka opisuje wyniki badań nad mechanizmem POX-zależnej apoptozy w komórkach raka piersi. Wyjaśnia mechanizm dualizmu działania POX, który może generować ATP służące przeżyciu bądź reaktywne formy tlenu (RFT) indukujące apoptozę. Przedstawia dowody, że podłożem funkcjonalnego znaczenia POX w regulacji apoptozy jest dostępność prolina jako substratu tego enzymu. Analiza procesów zaangażowanych w regulację dostępności prolina do POX-zależnych funkcji wykazała kluczową rolę biosyntezy kolagenu (utylicatora wolnej prolina) i prolidazy (enzymu dostarczającego wolnej prolina), a także metabolizmu niektórych aminokwasów. Prolina może bowiem powstawać z innych aminokwasów, zwłaszcza glutaminy. Przedstawiono hipotezę, że pobudzenie ekspresji PRODH/POX i aktywności prolidazy (enzymu dostarczającego wolnej prolina z produktów degradacji białek) przy jednoczesnym zahamowaniu biosyntezy kolagenu (procesu utylizującego wolną prolina) nasila generowanie RFT i indukuje apoptozę w komórkach nowotworowych, stanowiąc nowe, potencjalne podejście do farmakoterapii raka piersi. Hipoteza ta została zawarta w pracy przeglądowej pt. *„Collagen metabolism as a regulator of proline dehydrogenase/proline oxidase-dependent apoptosis/autophagy.”* (Pałka J, Ościłowska I, Szoka ŁM. Collagen metabolism as a regulator of proline dehydrogenase/proline oxidase-dependent apoptosis/autophagy. Amino Acids 2021), W pracy tej opisano różne aspekty metabolizmu prolina jako podejście do zrozumienia złożonych mechanizmów kierujących komórkę nowotworową na drogę POX-zależnej apoptozy lub przeżycia.

W pracy oryginalnej pt. *„Overexpression of prolidase induces autophagic death in MCF-7 breast cancer cells”* (Zaręba I, Huynh TYL, Kazberuk A, Teul J, Klupczyńska A, Matysiak J, Surażyński A, Pałka J. Overexpression of prolidase induces autophagic death in MCF-7 breast cancer cells. Cellular Physiology and Biochemistry 2020), przedstawiono dowody, że nadekspresja prolidazy, która przyczynia się do wzrostu stężenia cytoplazmatycznej prolina, indukuje POX-zależną autofagową śmierć badanych komórek. Nadekspresja prolidazy, towarzysząca wyciszeniu ekspresji POX nie sprzyja jednak apoptozie. W kolejnej pracy oryginalnej pt. *„Proline oxidase silencing inhibits p53-dependent apoptosis*

in MCF-7 breast cancer cells” (Ościłowska I, Huynh TYL, Baszanowska W, Prokop I, Surazyński A, Galli M, Zabielski P, Pałka J. Proline oxidase silencing inhibits p53-dependent apoptosis in MCF-7 breast cancer cells. *Amino Acids* 2021), wykazano, że wyciszenie ekspresji POX powoduje wzrost ekspresji i aktywności prolidazy tworzącej kompleks z białkiem p53 eliminując jego pro-apoptotyczne działanie. Z uwagi na fakt, że p53 jest silnym induktorem ekspresji POX, jego eliminacja przez prolidazę może również stanowić ważny mechanizm POX-zależnej regulacji procesów pro-przeżyciowych komórek raka piersi MCF-7. Obniżenie ekspresji p53 i p53-zależnych funkcji w komórkach z wyciszonym enzymem POX potwierdzono analizą proteomiczną, która wykazała obniżoną ekspresję białek bezpośrednio regulowanych przez p53 na poziomie transkrypcji. Uzyskane wyniki wyjaśniły mechanizm pro-przeżyciowego fenotypu komórek z obniżoną ekspresją białka POX. Wyniki tych badań sugerują, że wzrost ekspresji POX i obniżenie aktywności prolidazy może stanowić nowe podejście do eksperymentalnej farmakoterapii raka piersi.

W różnych modelach komórkowych raka piersi (np. w komórkach estrogeno-zależnego raka piersi linii MCF-7 oraz w komórkach estrogeno-niezależnego raka piersi linii MDA-MB-231) indukcja POX-zależnej apoptozy przebiegała odmiennie sugerując udział estrogenów w tym procesie. W pracy oryginalnej pt. “Troglitazone-induced PRODH/POX-dependent apoptosis occurs in the absence of estradiol or ER β in ER-negative breast cancer cells”. (Lewoniewska S*, Ościłowska I*, Huynh TYL, Prokop I, Baszanowska W, Bielawska K, Pałka J. *Journal of Clinical Medicine* 2021) wykazano, że pobudzenie ekspresji POX (poprzez aktywację PPAR- γ , np. troglitazonem) i eliminacja estradiolu lub ER β w komórkach MDA-MB-231 indukuje POX-zależną apoptozę. Sugeruje to, że skojarzone działanie agonistów PPAR- γ , np. troglitazonu i antyestrogenów może stanowić nową strategię eksperymentalnej terapii ER negatywnego raka piersi.

Kolejne badania potwierdziły powyższą hipotezę. W pracy oryginalnej pt. „*PRODH/POX-dependent celecoxib-induced apoptosis in MCF-7 breast cancer.*” (Misiura M*, Ościłowska I*, Bielawska K, Pałka J, Milyk W. *PRODH/POX-dependent celecoxib-induced apoptosis in MCF-7 breast cancer. Pharmaceuticals* 2021) wykazano, że celekoksyb jako ligand PPAR- γ indukuje apoptozę poprzez nasilenie ekspresji białka POX i zwiększenie dostępności proliny do tego enzymu (hamowanie biosyntezy kolagenu) w komórkach raka piersi MCF-7. Wyniki te potwierdzają koncepcję zależnego od POX mechanizmu aktywności przeciwnowotworowej celekoksylu.

Omawiany cykl prac przedstawia dowody, że pobudzenie ekspresji POX (np. przez ligandy PPAR- γ) i zapewnienie dostępności proliny do tego enzymu (np. przez inhibitory biosyntezy kolagenu) sprzyja indukcji POX-zależnej apoptozy sugerując potencjalną strategię eksperymentalnej farmakoterapii raka piersi.

Poczynione przez Habilitantkę obserwacje mają charakter nie tylko poznawczy, ale także potencjalnie aplikacyjny i przyczyniły się do rozwoju reprezentowanej przez Habilitantkę dyscypliny badawczej.

Umiejętności naukowo-badawcze Kandydatka nabyła podczas wieloletniej współpracy z prof. Jerzym Pałką, kierownikiem Zakładu Chemii Leków oraz z prof. Wojciechem Milykiem, kierownikiem Zakładu Analizy i Bioanalizy Leków Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, a także podczas stażu naukowego w Zakładzie Fizjologii Uniwersytetu w Turku (Finlandia) oraz licznych szkoleń i warsztatów naukowych.

Wyniki powyższych badań były realizowane w ramach 30 grantów finansowanych przez NCN, EU, MNiSW i Uczelnię, spośród których w 5 pełniła funkcję kierownika projektu.

Za działalność naukową Habilitantka uzyskała II miejsce w ogólnopolskim konkursie Lider Nauk Farmaceutycznych organizowanych przez firmę Gedeon Richter (2018) i I miejsce w konkursie TechnoTalent (2018). Dr Ościłowska została wyróżniona 5 nagrodami Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (2018-2021) oraz uzyskała wiele wyróżnień Komitetów Konferencji Naukowych za doniesienia naukowe (np. Czechy, Korea, Bułgaria, Indie, Polska).

IV. Ocena dorobku dydaktycznego i organizacyjnego

Dr Ilona Ościłowska posiada wieloletnie doświadczenie dydaktyczne. W latach 2014-2018 prowadziła zajęcia ze studentami kierunku farmacja z zakresu receptury aptecznej oraz toksykologii, natomiast od 2018 roku z mikrobiologii, biologii molekularnej i biotechnologii.

W latach 2018-2021 dr Ościłowska zatrudniona była w ramach grantu NCN w Zakładzie Chemii Leków, a od 2021 roku w Zakładzie Analizy i Bioanalizy Leków Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, gdzie prowadzi warsztaty laboratoryjne dla kierunku Analityka Medyczna oraz Kosmetologia oraz zajęcia z biologii molekularnej dla studentów międzynarodowych studiów doktoranckich ImPress prowadzonych na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku.

W ramach międzynarodowej szkoły letniej pn. „Dyskurs naukowy i nowoczesne technologie badawcze a sukces naukowy” odbywającej się w ramach projektu: „Interdyscyplinarne, międzynarodowe studia doktoranckie w zakresie biologii medycznej i nauk farmaceutycznych na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku” prowadziła warsztaty z zakresu biologii molekularnej (2021).

Dotychczas pełniła funkcję promotora i opiekuna 14 prac magisterskich. Ponadto pełniła rolę promotora pomocniczego w 4 przewodach doktorskich oraz opiekuna 3 prac doktorskich.

Na uwagę zasługuje również sukces organizacyjny dr Ilony Ościłowskiej w zakresie utworzenia na Wydziale Farmaceutycznym pracowni Genetycznie Modyfikowanych Mikroorganizmów (GMM) i uzyskanie certyfikatu Ministerstwa Środowiska na prowadzenie badań w tym zakresie.

Dr Ilona Ościłowska prowadzi także współpracę z redakcjami specjalistycznych czasopism naukowych w charakterze recenzenta, np. *Bioscience Reports*, *Molecules*, *Pharmaceuticals*, *International Journal of Molecular Science*, *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*.

Na uwagę zasługuje działalność organizacyjna w zakresie popularyzacji nauki (członek komitetu organizacyjnego 4 konferencji naukowych) i promocji Wydziału oraz pozyskiwania środków na badania. W latach 2013-2021 była kierownikiem 5 projektów badawczych, w tym finansowanych przez NCN.

Reasumując stwierdzam, że dr Ilona Ościłowska jest doświadczonym dydaktykiem aktywnie uczestniczącym w działalności naukowo-dydaktycznej i organizacyjnej Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

V. Wniosek końcowy

Dorobek naukowy dr Ilony Ościłowskiej obejmuje 83 publikacje, w tym 33 prace oryginalne, 28 poglądowe i 22 rozdziały w monografii oraz 84 komunikaty prezentowane na konferencjach naukowych krajowych (69) i międzynarodowych (22), a także 3 zgłoszenia patentowe. W 11 pracach jest pierwszym autorem. Prace te mają łączny **IF= 120,409 (3230 punkty MEiN)**.

Podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego jest cykl tematycznie powiązanych 4 oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych i 1 pracy poglądowej o łącznym **IF = 17,145 (580 punktów MEiN)**. Indeks cytowań wynosi **228**, a indeks Hirscha = **9**, według *Web of Science*.

W mojej opinii osiągnięcie naukowe będące cyklem powiązanych pt. ” **Mechanizmy regulujące PRODH/POX-zależną apoptozę w komórkach raka piersi MCF-7**” dorobek naukowo-badawczy i dydaktyczno-organizacyjny oraz działalność promująca naukę dr n. farm. Ilony Ościłowskiej upoważnia ją do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego.

Wyniki badań przez Habilitantki mają charakter nie tylko poznawczy, ale także aplikacyjny. Stanowią twórczy wkład do reprezentowanej dyscypliny badawczej. Wyniki badań były realizowane w ramach grantów finansowanych przez NCN, UE, MNiSW i Uczelnię, spośród których w pięciu Habilitantka pełniła funkcję kierownika projektu.

Na uwagę zasługuje również intensywna działalność dydaktyczna i organizacyjna Kandydatki.

Stwierdzam, że dr Ilona Ościłowska **spełnia kryteria** stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego określone w art. Art. 219 ust. 1 pkt. 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2021 r. poz. 478 z późn.zm.) w postępowaniu habilitacyjnym.

Przedkładam Radzie Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o nadanie dr Ilonie Ościłowskiej stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

