

dr hab. Izabela Grzegorzczak-Karolak, prof. UM
Zakład Biologii i Botaniki Farmaceutycznej UM w Łodzi
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź

Łódź, 12.05.2022

Ocena osiągnięcia naukowego na podstawie cyklu prac pt. „**Porosty z rodzaju *Cladonia* jako źródło biologicznie aktywnych enancjomerów kwasu usninowego**” oraz całkowitego dorobku naukowego, dydaktycznego, organizacyjnego i popularyzatorskiego dr n. farm. Agnieszki Galanty.

Pani dr Agnieszka Galanty jest absolwentką Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. W roku 1998 uzyskała tytuł zawodowy magistra farmacji, po obronie pracy magisterskiej pt. „*Wpływ związków metaloorganicznych na ruch i chemotaksję komórek Dictyostelium discoideum*” wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. Włodzimierza Korohody. W tym samym roku została zatrudniona w Katedrze Farmakognozji UJ CM, najpierw na stanowisku starszego referenta inżynierijno-technicznego, a od 2002 jako asystent naukowo-dydaktyczny. Od 2014 pracuje na stanowisku adiunkta naukowo-dydaktycznego w powyższej jednostce. W 2011 r. dr Galanty uzyskała stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „*Analiza fitochemiczna oraz aktywność cytotoksyczna wybranych metabolitów wtórnych w porostach rodzaju Cladonia*”, której promotorem był prof. dr hab. n. farm. Zbigniew Janeczko.

Ocena osiągnięcia naukowego będącego podstawą do uzyskania przez Kandydatkę stopnia doktora habilitowanego

Prezentowane przez dr Galanty osiągnięcie naukowe składa się z cyklu 7 wieloautorskich publikacji o łącznym IF = 28,056 i punktacji MNiSW = 610, opublikowanych w latach 2018 – 2021, w tym sześciu prac eksperymentalnych i jednej pracy przeglądowej. Jak wynika z deklaracji Habilitantki, i co zostało potwierdzone przez współautorów, Kandydatka miała wiodący wkład w tworzenie koncepcji badań naukowych, koordynowanie pracy zespołu, pozyskiwanie materiału do badań, analizę fitochemiczną, wykonywanie części badań biologicznych, interpretację wyników, a także w przygotowanie manuskryptów do druku. Wszystkie prace cyklu zostały opublikowane w uznanych czasopismach o współczynniku

wpływu między 1,514, a 5,863. W sześciu pracach dr Galanty jest pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym, natomiast w jednej pracy jest drugim autorem. Celem badań było poszukiwanie bogatych, łatwo dostępnych naturalnych źródeł kwasu usninowego. Ponadto Habilitantka oceniała potencjał fotoprotekcyjny obu enancjomerów kwasu usninowego jak również ich wpływ na różne aspekty funkcjonowania komórek czerniaka oraz procesy towarzyszące progresji tego nowotworu wraz z selekcją lepszego ze związków do dalszych badań. Badania obejmowały również ocenę bezpieczeństwa kwasu usninowego.

W części dotyczącej analiz fitochemicznych za najważniejsze dokonania Habilitantki można uznać:

- optymalizację warunków ekstrakcji kwasu usninowego z gatunku *Cladonia arbuscula* opartą na matematycznym modelu planu frakcyjnego; optymalna okazała się 60-minutowa ekstrakcja na gorąco acetonem (publikacja H1);
- w ramach poszukiwania nowych, bogatych źródeł kwasu usninowego, określenie zawartości tego związku oraz wybranych pierwiastków w próbkach powszechnie występującego na półkuli północnej *Cladonia mitis* pobranych wzdłuż transektu północno-środkowej Europy oraz analizę czynników geograficznych i środowiskowych, które mogą potencjalnie wpływać na poziomy kwasu usninowego w plechach porostów; Zawartość kwasu usninowego w analizowanych próbkach wahała się w granicach 4,52 - 21,58 mg/g s.m.; wyższe zawartości stwierdzono w próbkach porostów rosnących na terenie odkrytym niż zalesionym (publikacja H2).

Dalsza część przedstawionego do oceny cyklu dotyczyła badań biologicznych. Punktem wyjścia do tych analiz było zestawienie na podstawie doniesień literaturowych aktywności biologicznej i farmakologicznej kwasu usninowego. Habilitantka wykazała się doskonałą znajomością literatury dotyczącej realizowanego kierunku badawczego, co umożliwiło jej napisanie wartościowej pracy przeglądowej dotyczącej stwierdzonego do tej pory potencjału obu enancjomerów kwasu usninowego oraz ich toksyczności. Jednocześnie pozwoliło to w pełni uzasadnić cel podjętej pracy ukazując luki w wiedzy dotyczącej zagadnienia oraz wskazać kierunki dalszych badań nad enancjomerami kwasu usninowego (publikacja H3).

Biorąc pod uwagę wyciągnięte na podstawie danych literaturowych wnioski dotyczące różnic w aktywności enancjomerów kwasu usninowego, realizowane badania biologiczne dr Galanty prowadziła dla obu związków, aby mieć możliwość ich bezpośredniego porównania. Ponadto

kierując się przesłankami o ewentualnym działaniu hepatotoksycznym kwasu usninowego, Kandydatka początkowo zajęła się doprecyzowaniem losów powyższych związków w wątrobie, celem przewidzenia produktów reaktywnych powstających w wyniku ich metabolizmu. Habilitantka opisała tworzenie się 4 reaktywnych metabolitów enancjomerów kwasu usninowego z dominującymi w mikrosomach ludzkich M1 i M3, przy czym kwas (-)-usninowy bardziej preferencyjnie przekształcał się w metabolit M3, a kwas (+)-usninowy ulegał raczej metabolizmowi do związku M1 i dodatkowo M2. Wykazane różnice w metabolizmie poszczególnych enancjomerów mogą być przyczyną różnic w ich toksyczności, ale także odmiennych efektów biologicznych. Ponadto, stosując analizę *in silico* z wykorzystaniem bazy ToxAlert Kandydatka wskazała, że to obecność grupy ortoalkilofenolowej może wiązać się z hepatotoksycznością metabolitów kwasu usninowego (publikacja H4).

Dalsze badania realizowane przez Habilitantkę pozwoliły na sformułowanie kilku ważnych wniosków:

- kwas (+)-usninowy może być uważany za potencjalny środek fotoochronny ze względu na jego zdolność przenikania przez barierę skórną, bezpieczeństwo dla komórek skóry, fotoochronę i fotostabilność. Dodatkowo zwiększoną fotoochronę i fotostabilność ujawniono w przypadku połączeniu tego związku z oktokrylenem (komercyjnym filtrem UV) (publikacja H5).
- oba enancjomery działały cytotoksycznie wobec badanych linii czerniaka, w sposób zależny od dawki i czasu, przy czym kwas (+)-usninowy wykazywał silniejszą aktywność; oba związki obniżały także żywotność czerniaka pochodzącego z ogniska pierwotnego, który nie był podatny na leczenie doksorubicyną (publikacja H6).
- oba enancjomery kwasu usninowego hamowały migrację badanych komórek czerniaka w subcytotoksycznej dawce 10 µg/ml oraz wykazywały silny efekt hamujący aktywność hialuronidazy, chociaż słabą aktywność hamującą tyrozinazę (publikacja H6).
- oba enancjomery kwasu usninowego wykazywały działanie przeciwzapalne, jednak ich wpływ był zróżnicowany w zależności od zastosowanych mediatorów prozapalnych: pod wpływem kwasu usninowego zaobserwowano znaczące zahamowanie syntezy NO, zmniejszenie syntezy receptora toll-podobnego (TLR4) oraz znaczące zmniejszenie syntezy cytozolowej fosfolipazy A2, ale słabe zahamowanie uwalniania TNF-α w makrofagach stymulowanych LPS; oba enancjomery kwasu usninowego istotnie obniżały też poziom cyklooksygenazy COX-2, ale tylko kwas (-)-usninowy w obu

testowanych dawkach obniżał syntezę cyklooksygenazy COX-1, podczas gdy jedynie kwas (+)-usninowy w dawce 25 µg/ml istotnie zmniejszał uwalnianie IL-6 (publikacja H6).

Kolejnym aspektem przedstawionego osiągnięcia było stworzeniu narzędzia informatycznego opartego o głęboką, konwolucyjną sieć neuronową ułatwiającego wstępną identyfikację gatunków z rodzaju *Cladonia* w warunkach terenowych. Taka aplikacja na telefon komórkowy służąca rozpoznawaniu porostów na podstawie ich zdjęć wykonanych w terenie może w istotny sposób ułatwić zbiór odpowiedniego bogatego w związki bioaktywne materiału badawczego, co jest zadaniem stosunkowo trudnym ze względu na duże podobieństwo morfologiczne między poszczególnymi gatunkami porostów. Jednocześnie poza celem naukowym może ona być interesującym narzędziem służącym poznawaniu przyrody dla jej miłośników.

Podsumowując moją ocenę cyklu habilitacyjnego, chciałabym podkreślić dużą wartość poznawczą i bardzo wysoki poziom naukowy przeprowadzonych badań. Prace składające się na przedstawione mi do oceny osiągnięcie habilitacyjne tworzą spójną całość. Badania naukowe w nich opisane były najpierw dobrze zaplanowane, a następnie precyzyjnie zrealizowane. Lista nowości ujętych w badaniach jest szeroka. Można tu wymienić: użycie planu frakcyjnego i wykorzystanie zaawansowanych metod obliczeniowych do opracowania wydajnego modelu ekstrakcji kwasu usninowego z porostów, porównawczą analizę zawartości kwasu usninowego w próbkach *C. mitis* z różnych lokalizacji w Polsce oraz Skandynawii, wykazanie korelacji pomiędzy nasłonecznieniem a zawartością kwasu usninowego czy między akumulacją kwasu usninowego i ołowiu w badanych próbkach, analizę różnic w przemianach metabolicznych enancjomerów kwasu usninowego w zwierzęcych oraz ludzkich mikrosomach wątroby i związane z nią różnice w hepatotoksyczności, wykorzystanie testu PAMPA-skin połączonego z detekcją spektrofotometryczną dla określenia zdolność związków do przenikania przez skórę, analizę wpływu kwasu (-)-usninowego na prawidłowe komórki skóry oraz jego efektu fotochronnego w formulacji z innym znanym filtrem UV, analizę interakcji enancjomerów kwasu usninowego z doksorubicyną czy też wykorzystanie sieci neuronowych i nauczania maszynowego do stworzenia łatwej w użyciu aplikacji ułatwiającej identyfikację gatunków z rodzaju *Cladonia*.

Opisane w cyklu habilitacyjnym badania mają bez wątpienia charakter interdyscyplinarny łącząc analizy fitochemiczne z badaniami biologicznymi i badaniami z zakresu ekologii oraz wykorzystując zaawansowane metody matematyczno-statystyczne. Uzyskane i opisane przez Habilitantkę wyniki są nowatorskie i stanowią istotny wkład w rozwój nauk farmaceutycznych w tym w poszerzanie wiedzy o nowych naturalnych źródłach kwasu usninowego oraz jego działaniach z uwzględnieniem enancjoselektywności tego związku. Badania poza wartością poznawczą mają również wielokierunkowe znaczenie aplikacyjne nie tylko w odniesieniu do pozyskiwania i zastosowania samego surowca, ale także wykorzystania nauki opartej o technologię IT w życiu codziennym. Również opracowane przez Habilitantkę kompleksowe podejście badawcze do oceny potencjalnego zastosowania topikalnego kwasu usninowego może zostać wykorzystane w badaniach przedklinicznych w odniesieniu do innych substancji.

Ocena pozahabilitacyjnego dorobku naukowego

Tematyka badawcza doktor Galanty związana jest przede wszystkim z analizą fitochemiczną, analizą aktywności cytotoksycznej związków oraz badaniami etnofarmakologicznymi. Całkowity dorobek pozahabilitacyjny dr Galanty wg. analizy bibliometrycznej wykonanej w dniu 11.10.2021 r. przez Oddział Informacji Naukowej Biblioteki Medycznej UJ CM obejmuje 50 prac eksperymentalnych, 10 prac przeglądowych, 1 pracę popularno-naukową oraz współautorstwo skryptu o łącznym IF = 118,703 i punktacji MNiSW/KBN = 2574,5, przy czym wiodący udział dr Galanty (pierwszy lub ostatni autor publikacji) dotyczy prac z łączną punktacją IF 19,513 i sumą punktów MNiSW/KBN 462,5. Wyniki prac badawczych Kandydatki były prezentowane na 31 konferencjach krajowych i 45 międzynarodowych, przy czym 3-krotnie w postaci wystąpień ustnych.

Dotychczasowy dorobek naukowy Habilitantki był cytowany 759 razy (bez autocytowań 695 razy), a indeks Hirscha wynosi 12. Są to bardzo zadowalające parametry bibliometryczne dowodzące zainteresowania badaniami Kandydatki. Habilitantka jest postrzegana jako specjalista w swojej dziedzinie i jej dorobek naukowy został dostrzeżony na arenie międzynarodowej, o czym świadczą liczne zaproszenia do recenzji manuskryptów; dr Galanty recenzowała 38 prac dla czasopism o zasięgu międzynarodowym.

Większość badań dr Galanty realizowała bazując na funduszach statutowych. Habilitantka przed doktoratem uczestniczyła jako wykonawca w 1 projekcie badawczym MNiSW, a po doktoracie dwukrotnie była wykonawcą grantów Ministerstwa Rolnictwa i Rozwoju Wsi

uzyskanych przez Uniwersytet Rolniczy w Krakowie, z którym Kandydatka współpracuje. Ponadto dr Galanty była kierownikiem projektu badawczo-naukowego finansowanego ze środków UE. Pomimo kilkukrotnej aplikacji, nie udało jej się pozyskać środków w konkursach NCN.

Swój warsztat naukowy Habilitanta doskonaliła odbywając kursy i staże w ośrodkach krajowych i zagranicznych np. szkolenie z zakresu prowadzenia hodowli komórkowych w Zakładzie Biologii Komórki UJ (2000r.), staż szkoleniowy związany z nauką wykonywani testu przenikalności przez błony w Katedrze Farmakognozji Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (2020r.), szkolenie dla osób odpowiedzialnych za planowanie procedur i doświadczeń oraz za ich przeprowadzenie organizowany przez Polskie Towarzystwo Nauk o Zwierzętach Laboratoryjnych (2015r.), szkolenie „Nowe testy na bazie reporterów do mierzenia endogenego poziomu ekspresji oraz testy komórkowe do monitorowania w czasie rzeczywistym” (2015r.), pobyt w stacji doświadczalnej nad jeziorem Bajkał (2009r.) czy wyjazd na warsztaty etnobotaniczno - etnofarmakologiczne do San Ignacio w Belize (2002r.).

Współcześnie prowadzenie interdyscyplinarnych badań naukowych w każdej dyscyplinie wymaga korzystania z osiągnięć innych naukowców i zgodnie z tą teorią Habilitantka współpracuje z licznymi zespołami badawczymi na terenie kraju i zagranicą w tym z pracownikami: Zakładu Biologii Komórki UJ, Zakładu Fitochemii PAN w Krakowie, Katedry Farmakognozji UJ CM, Zakładu Bromatologii UJ CM, Katedry Botaniki Farmaceutycznej UJ, Katedry Farmakognozji Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Pracowni Badań Polarnych Instytutu Botaniki UJ, Katedry Agroekologii i Produkcji Roślinnej Uniwersytetu Rolniczego w Krakowie, Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie, Instytutu Fizjologii Roślin PAN w Krakowie, Zakładu Bromatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Uniwersytetu w Algarve (Portugalia) czy The Arctic University of Norway. Warte uwagi są trwającej wiele lat wielośrodkowe, międzynarodowe badania związane z żywnością funkcjonalną służące poszukiwaniu nowych kandydatów na żywność funkcjonalną o działaniu chemoprewencyjnym, w które włączona jest Kandydatka.

Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzującej naukę

Habilitantka prowadziła również aktywną działalność naukową i popularyzującą naukę. Dr Galanty była promotorem 25 prac magisterskich oraz promotorem pomocniczym w jednym zakończonym oraz jest w jednym otartym przewodzie doktorskim. Prowadziła zajęcia

z przedmiotu Farmakognozja i Leki pochodzenia naturalnego na kierunku farmacja oraz zajęcia w ramach przedmiotów fakultatywnych, w tym z przedmiotu Herbal Medicine dla studentów 6-letniej Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców UJ CM. Habilitantka brała również udział w prowadzeniu kursów specjalistycznych i studiów podyplomowych. Jest współautorem skryptu Ćwiczenia z fitochemii. Pełniła rolę opiekuna studentów biorących udział w wymianie międzynarodowej w ramach programu Socrates/Erasmus oraz Student Exchange Programme. Od 2005 roku, dr Galanty pełni rolę opiekuna Studenckiego Koła Naukowego przy Katedrze Farmakognozji; w tym czasie 4 studentów pracujących pod jej opieką zdobyło granty Studenckiego Towarzystwa Naukowego finansujące działalność Koła.

Bogata jest działalność organizacyjna Habilitantki. Jest ona kierownikiem Zakładu Inżynierii Genetycznej w obrębie Katedry Farmakognozji UJ CM oraz przewodniczącą Komisji ds. Bezpieczeństwa Biologicznego na Wydziale Farmaceutycznym UJ CM. Ponadto, była ona między innymi: członkiem Rady Wydziału Farmaceutycznego jako przedstawiciel nauczycieli akademickich w latach 2008-2012 i 2016-2020, współorganizatorem wyjazdu naukowo-badawczego do stacji etnofarmakologicznej w Belize, głównym koordynatorem i organizatorem wyjazdu naukowo-badawczego do stacji doświadczalnej nad jeziorem Bajkał, a także koordynatorem i współorganizatorem wielu wydarzeń odbywających się w ostatnich latach na Wydziale Farmaceutycznym UJ CM.

W zakresie popularyzacji nauki, dr Galanty prowadziła wykłady z ziołolecznictwa dla seniorów, Polskiego Towarzystwa Dietetyki, Polskiego Towarzystwa studentów farmacji czy Studenckiego Koła Naukowego Psychologii Stosowanej Sekcji Psychodietetycznej.

Warta uwagi jest współpraca Habilitantki z sektorem gospodarczym w tym z firmą Aero BW sp. J., 3PG Pharmaceutical Publishing and Promotion Group czy Aurum Chemicals oraz fakt, że jest współautorką wykonywanych na zlecenie analiz i opracowań dotyczących preparatów ziołowych takich jak Citrosept, Iberogast czy produktów na bazie gryki i jęczmienia.

Wniosek końcowy

Badania pani dr Agnieszki Galanty są nowatorskie, ich zakres i efekty przedstawione w publikacjach tworzących osiągnięcie habilitacyjne budzą duże uznanie i stanowią istotny wkład w rozwój nauk farmaceutycznych. W mojej opinii, przedstawione osiągnięcie naukowe, a także całkowity dorobek naukowo-badawczy oraz działalność dydaktyczna i organizacyjna Kandydatki spełniają wszystkie formalne i merytoryczne wymagania stawiane kandydatom



ubiegającym się o nadanie stopnia doktora habilitowanego określone na podstawie art. 221 ust. 10 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 ze zm.), **dlatego popieram wniosek Pani dr n. farm. Agnieszki Galanty o nadanie jej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauk farmaceutycznych.**