

Prof. dr hab. Natalia Maria Marek- Trzonkowska
Dyrektorka Międzynarodowego Centrum Badań
nad Szczepionkami Przeciwnowotworowymi
Uniwersytetu Gdańskiego

Gdańsk 07.05.2024

**Ocena osiągnięcia „Ocena aktywności przeciwbiałaczkowej mimetyków BH3 -
selektywnych inhibitorów anti-apoptotycznych białek z rodziny BCL-2 w
badaniach in vitro” oraz innych osiągnięć
naukowych, organizacyjnych i dydaktycznych
dr Małgorzaty Opydo
w związku z Jej wnioskiem o nadanie stopnia doktora habilitowanego w
dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych
w dyscyplinie nauki biologiczne**

I. Ocena Merytoryczna pracy

a. Tematyka badawcza i jej oryginalność

Na rozprawę habilitacyjną Dr Małgorzaty Opydo składa się cykl 5 publikacji opublikowanych w latach 2016-2023. Sumaryczny IF prac wchodzących w skład osiągnięcia wynosi 20.44, a liczba punktów MNiSW 340. Cztery spośród pięciu publikacji, to prace eksperymentalne. We wszystkich publikacjach Kandydatka jest pierwszą autorką oraz autorką korespondencyjną. Całkowita liczba cytowań publikacji wchodzących w skład osiągnięcia wg Web of Science wynosi 64.

Zaprezentowany cykl prac to obserwacje o wspólnym mianowniku, którym jest ocena aktywności przeciwbiałaczkowej mimetyków BH3- inhibitorów anti-apoptotycznych białek z rodziny BCL-2. Habilitantka ponadto poszukuje kombinacji tych związków oraz dostępnych leków przeciwnowotworowych, które zapewniłyby optymalny efekt terapeutyczny. **Podjęta tematyka badawcza ma duże znaczenie poznawcze oraz praktyczne.** Według danych epidemiologicznych Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization, WHO*) w 2020 r. białaczka była 11-tą najczęstszą przyczyną śmierci pacjentów onkologicznych. Kandydatka skoncentrowała się zwłaszcza na badaniu ostrej białaczki szpikowej oraz ostrej

białaczki limfoblastycznej, które charakteryzuje szczególnie agresywny przebieg. Mimo intensywnego rozwoju nowych kierunków leczenia nowotworów hematologicznych, duża heterogenność tej grupy chorób wciąż stanowi poważne wyzwanie terapeutyczne. Habilitantka postanowiła zmierzyć się z tym problemem, a zaprezentowane przez Nią kombinacje związków terapeutycznych dają bardzo interesujące efekty, jak np. indukcja różnicowania komórek nowotworowych, dzięki czemu stają się one bardziej podatne na apoptozę. **Przedstawione badania są oryginalne i nowatorskie.**

b. Uzyskane rezultaty i ich znaczenie dla nauki i praktyki

Rozprawa habilitacyjna Dr Małgorzaty Opydo koncentruje się wokół aktywność przeciwbiałaczkowej mimetyków BH3 stosowanych samodzielnie oraz w kombinacji z innymi związkami o różnych mechanizmach działania. W pierwszej pracy wchodzącej w skład cyklu Habilitantka badała działanie obatoklaksu i ABT-737. Pierwszy z wymienionych mimetyków BH3 hamuje działanie wszystkich białek anty- apoptotycznych z rodziny BCL-2 (paninhibitor BCL-2), podczas, kiedy ABT-737 wykazuje wysokie powinowactwo do białek BCL-2, BCL-xL i BCL-W oraz niewielkie do białka MCL-1. Na uwagę zasługuje fakt, że Habilitantka w swoich badaniach postanowiła sprawdzić skuteczność mimetyków BH3 również w kombinacji z mafosfamidem lub daunorubicyną, a otrzymane wyniki były pierwszymi, które wykazały synergiczne działanie tej grupy związków oraz badanych chemioterapeutyków w niszczeniu komórek białaczkowych. Doświadczenia zostały przeprowadzone na 4 różnych liniach komórkowych białaczki, tj. na linii HL-60 (białaczka promielocytarna), ML-1 (ostra białaczka mieloblastyczna), U937 (białaczka monocytowa), oraz MOLT-4 (ostra białaczka limfoblastyczna T- komórkowa). Takie zaplanowanie badań pozwoliło zaobserwować różnice pomiędzy liniami w odpowiedzi na zastosowane związki. Habilitantka m.in. wykazała, że komórki białaczki limfoblastycznej (linia MOLT-4) charakteryzuje największa wrażliwość na działanie testowanych mimetyków BH3. Niemniej jednak, połączenie obatoklaksu i ABT-737 z mafosfamidem lub daunorubicyną w odpowiednich stężeniach pozwoliło uzyskać efekt synergistyczny we wszystkich badanych liniach komórkowych, skutkujący wyższym odsetkiem komórek apoptotycznych także w liniach uprzednio niewrażliwych na mimetyki BH3. Za szczególnie ważne uważam wykazanie różnic pomiędzy typami białaczek w odpowiedzi na testowane kombinacje związków. Na przykład, w przypadku białaczki promielocytarnej (linia HL-60) najskuteczniejszym okazało się połączenie ABT-737 z mafosfamidem, mimo, że linia ta wykazywała brak wrażliwości na ABT-737 podany samodzielnie. Natomiast w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej T- komórkowej (linia

MOLT-4) największą podatność na apoptozę zaobserwowano dla kombinacji ABT-737 z daunorubicyną. Co ciekawe daunorubicyna w połączeniu z obatoklaksem, który jest paninhibitorem białek z rodziny BCL-2, okazała się mniej skuteczna. Wyniki te wskazują wyraźnie na różnice przeciwnowotworowej aktywności badanych mimetyków BH3 w przypadku, kiedy są stosowane samodzielnie lub w kombinacji z innymi związkami przeciwnowotworowymi, podkreślając jednocześnie znaczenie terapii personalizowanej.

Otrzymane wyniki skłoniły Habilitantkę do dalszych badań nad mechanizmem działania ABT-737. Tym razem w kontekście ostrej białaczki limfoblastycznej wywodzącej się z linii limfocytów T (T-ALL) oraz w połączeniu ze związkiem pochodzenia naturalnego-resweratolem. W niniejszym badaniu Habilitantka określiła jednocześnie wpływ ABT-737 oraz resweratrolu na żywotność, powstawanie uszkodzeń DNA, przebieg cyklu komórkowego oraz indukcję apoptozy w komórkach ostrej białaczki limfoblastycznej (linia MOLT-4). Badania te podjęły bardzo istotny problem. T-ALL jest najczęstszym nowotworem wieku dziecięcego i stanowi 85% ostrych białaczek u pacjentów pediatrycznych. Natomiast u dorosłych ma szczególnie złe rokowanie. Na uwagę zasługuje również fakt, że typową cechą T-ALL jest zdolność do unikania apoptozy dzięki zwiększonej ekspresji białek z rodziny BCL-2. Zastosowanie więc inhibitora tych białek (ABT-737) w połączeniu z resweratolem, który aktywuje mitochondrialny szlak apoptozy przeciwko komórkom T-ALL na drodze innego mechanizmu było więc wyborem jak najbardziej uzasadnionym. W swoich badaniach Habilitantka wykazała, że oba związki podane pojedynczo indukują uszkodzenie DNA oraz apoptozę w komórkach linii MOLT-4. Jednakże efekt ten ulega istotnej potencjalizacji, kiedy są stosowane łącznie. Na uwagę zasługuje również fakt, że ABT-737 podany samodzielnie nie wykazywał wpływu na produkcję białka p53. Jednakże zastosowanie kombinacji ABT-737 i resweratrolu skutkowało wzrostem syntezy p53 w komórkach MOLT-4, w porównaniu z efektem obserwowanym dla samego resweratrolu. Otrzymane wyniki sugerują, iż skojarzone leczenie ABT-737 i resweratolem może być dobrym rozwiązaniem terapeutycznym w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej. Niemniej jednak pełna weryfikacja tej hipotezy wymaga dalszych badań, zwłaszcza *in vivo*.

Kolejna publikacja Dr Opydo jest również konsekwencją badań opisanych w 2016 r. Pragnę tu podkreślić konsekwencję Habilitantki w prowadzeniu badań oraz trafne formułowanie hipotez i wniosków, a także uważność w pracy laboratoryjnej. Celem Jej kolejnych badań było bowiem scharakteryzowanie wpływu obatoklaksu na indukowanie różnicowania oraz apoptozy w komórkach ostrej białaczki szpikowej (badania prowadzone na linii HL-60). Bodźcem do rozpoczęcia tych badań było zaobserwowanie przez Habilitantkę komórek różnicujących się w

linii HL-60 po podaniu obatoklaksu. Skłoniło to do postawienia hipotezy, iż celowane oddziaływanie na aktywność anty-apoptotycznych białek z rodziny BCL-2 może nie tylko indukować apoptozę, ale również uruchomić proces różnicowania komórek ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukemia, AML). Tego typu obserwacje mają ogromne znaczenia z punktu widzenia terapii. Wiadomo, że w ostrej białaczce szpikowej dochodzi do zahamowania procesu różnicowania hematopoetycznych komórek prekursorowych linii mieloidalnej. Równocześnie obserwuje się wzmożoną proliferację oraz zaburzenia apoptozy (oporność na apoptozę) w komórkach nowotworowych. Indukcja dojrzewania komórek ostrej białaczki szpikowej, stanowiłyby więc szansę na eradykację tego nowotworu. Istotność tych obserwacji dodatkowo podkreśla fakt, że badania te zostały wsparte przez Narodowe Centrum Nauki (NCN). Podczas realizacji projektu Miniatura „Mimetyki BH3 jako potencjalne związki indukujące różnicowanie komórek ostrej białaczki szpikowej - poszukiwanie nowego mechanizmu działania” Habilitantka potwierdziła, że obatoklaks rzeczywiście indukuje różnicowanie komórek ostrej białaczki szpikowej człowieka (linia HL-60), prowadząc do zmniejszenia ekspresji białka BCL-2 i tym samym zwiększając wrażliwość komórek AML na apoptozę. Co więcej, różnicowaniu komórek linii HL-60 pod wpływem obatoklaksu towarzyszyło zmniejszenie potencjału proliferacyjnego, co przejawiało się ich zatrzymaniem w fazie G0/G1 cyklu komórkowego. Uważam, że jest to jedna z ważniejszych publikacji Habilitantki. Dr Opydo jasno wskazuje w niej jakie konsekwencje ma indukcja różnicowania komórek ostrej białaczki szpikowej. Jestem przekonana, że przekierowanie komórek białaczkowych na ścieżkę dojrzewania może być znacznie skuteczniejszym i bezpieczniejszym zabiegiem, niż wywieranie bezpośredniego działania cytotoksycznego. Wyniki te mają duże znaczenie praktyczne.

Temat ten był kontynuowany przez Habilitantkę w kolejnej pracy. Różnicowanie prawidłowych komórek hematopoetycznych i komórek ostrej białaczki szpikowej jest regulowane nie tylko poprzez ekspresję białka BCL-2, ale również ważną rolę odgrywa tu białko MCL-1. Z tego względu Habilitantka postawiła hipotezę, że użycie selektywnego inhibitora białka MCL-1, pod nazwą S63845, również może indukować różnicowanie komórek ostrej białaczki szpikowej. Dotychczasowe badania wykazały, że S63845 ma wysokie powinowactwo do MCL-1, natomiast nie wiąże się z białkami BCL-2 i BCL-xL. Badania opisane w czwartej publikacji wchodzącej w skład cyklu wykazały, że S63845 podany samodzielnie nie stymuluje dojrzewania badanych linii komórkowych białaczki szpikowej (HL-60 i ML-1). Niemniej jednak wykazuje takie działanie w połączeniu z ABT-737 lub PD98059- inhibitorem szlaku sygnałowego MAPK. Badania te wskazują, że terapia

kombinowana skierowana jednocześnie przeciwko różnym białkom z rodziny BCL-2 istotnie hamuje wzrost komórek ostrej białaczki szpikowej oraz indukuje ich różnicowanie. Wyniki te wskazują potencjalną ścieżkę rozwoju nowych strategii terapeutycznych w AML.

W tym miejscu pragnę nadmienić, że dla pełnego zrozumienia mechanizmów działania mimetyków BH3 oraz ich kombinacji z innymi związkami ważne jest przeprowadzenie takich samych badań z użyciem prawidłowych komórek układu immunologicznego. Przedstawione prace znacznie zyskałyby w przypadku użycia kontroli w postaci PBMC (jednojądrzastych komórek krwi obwodowej) pochodzących od pacjentów i/albo od zdrowych dawców. Nie wiemy bowiem, jaki efekt leki te oraz ich kombinacje wywierają na komórki prawidłowe układu immunologicznego. Czy są w ich przypadku mniej lub bardziej cytotoksyczne. Wiedza ta jest istotna dla określenia praktycznego znaczenia zaobserwowanych interakcji między badanymi związkami. Wyniki te byłyby również przydatne do potwierdzenia bezpieczeństwa stosowania tych związków oraz przewidzenia ewentualnych niepożądanych skutków ubocznych czy stopnia wtórnego niedoboru odporności po ich zastosowaniu. Jeśli Habilitantka planuje kontynuować badania nad przeciwnowotworowymi związkami w terapii nowotworów hematologicznych, gorąco zachęcam Ją do uwzględnienia właśnie takich kontroli w swoich doświadczeniach. Niemniej jednak, także bez aspektu bezpieczeństwa- **przeprowadzone badania mają duże znaczenie poznawcze i praktyczne. Przedstawione badania dostarczają bowiem nowej, oryginalnej wiedzy na temat synergistycznego działania wybranych mimetyków BH3 oraz mafosfamidu, daunorubicyny, resweratrolu, inhibitorów kaspaz czy szlaku MAPK. Stanowią tym samym istotny wkład w rozwój dyscypliny nauk biologicznych.**

Ostatnia publikacja wchodząca w skład cyklu to praca przeglądowa. Habilitantka omawia w niej rodzinę białek BCL-2 oraz mechanizmy działania ich inhibitorów (mimetyków BH3). Na uwagę zasługuje fakt, że Dr Opydo poświęca tu również uwagę tzw. efektom „off-target”, co ma duże znaczenie dla oceny bezpieczeństwa tej grupy związków. Publikacja ta stanowi uzupełnienie prowadzonych przez Habilitantkę prac i wskazuje nowe, istotne kierunki badań nad tą grupą związków w kontekście terapii celowanej nowotworów.

c. Poprawność formułowania problemów i hipotez

Habilitantka poprawnie definiuje problemy badawcze i formułuje hipotezy. Do ich weryfikacji używa adekwatnych narzędzi laboratoryjnych. Przedstawiony cykl prac stanowi cenną wiedzę dotyczącą mechanizmów działania inhibitorów białek z rodziny BCL-2 w białaczkach. Na szczególną uwagę zasługują badania, w których Habilitantka wskazuje

konkretne kombinacje mimetyków BH3 oraz chemioterapeutyków o innym mechanizmie działania, które wspólnie indukują różnicowanie komórek nowotworowych, hamują ich proliferację i indukują apoptozę.

d. Ocena metodologiczna pracy

Zakres prac doświadczalnych osiągnięcia jest szeroki. Metodologia obejmuje m.in.: hodowle komórkowe, wyznaczanie współczynnika CI (ang. combination index; metoda Chou-Talalay'a), spektrofotometryczną analizę żywotności komórek (test MTT), cytometrię przepływową, metodę Western Blot, badania metodą impedancji bioelektrycznej, test kometowy czy ocenę wybuchu tlenowego metodą NTB.

e. Poprawność formalno- językowa i stylistyczna

Praca oraz publikacje wchodzące w skład osiągnięcia charakteryzuje poprawność formalno-językowa oraz stylistyczna. Cytowana literatura oraz wykorzystanie źródeł jest typowe dla rozpraw składających się na osiągnięcie naukowe. Habilitantka przywołuje adekwatną argumentację literaturową dla poparcia swoich tez. Dokumentacja habilitacyjna jest przygotowana z wysoką starannością. Hipotezy i wnioski formułowane są logicznie. Czytelnik bez trudu podąża za tokiem myślenia Habilitantki.

II. Ocena dorobku

Sumaryczny IF Pani Doktor Małgorzaty Opydo wynosi **78.21**, a liczba punktów MNiSW/MEiN według punktacji z roku opublikowania pracy to 1530. Poza cyklem pięciu prac będących podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, dorobek naukowy obejmuje 23 artykuły opublikowane w czasopismach z listy JCR oraz 7 opublikowanych w czasopismach spoza listy JCR. Spośród wszystkich 35 publikacji, w 17 Habilitantka jest pierwszą i/lub korespondencyjną autorką. Ponadto jest autorką 2 rozdziałów w monografiach. Według Web of Science Core Collection liczba cytowań w dniu złożenia habilitacji wynosiła **278** (bez autocytowań: 239), a Index Hirscha **10**.

a. Obszary zainteresowań Habilitantki

Poza cyklem prac wchodzących w skład osiągnięcia w działalności naukowej Habilitantki można wyróżnić następujące nurty tematyczne:

1. Wykorzystanie mezenchymalnych komórek macierzystych szpiku kostnego (BMSCs) w terapii komórkowej urazowego uszkodzenia mózgu.
2. Badanie wpływu związków alkilujących z grupy związków oksazafosforynowych na indukcję programowanej śmierci prawidłowych i patologicznych komórek hematopoetycznych *in vitro* i *in vivo*.
3. Analiza potencjału przeciwbiałaczkowego nowych pochodnych związków oksazafosforynowych na komórki ostrych białaczek *in vitro*. Poznanie mechanizmów działania tych związków w kontekście indukowania procesów śmierci komórki i zaburzeń cyklu komórkowego.
4. Analiza aktywności przeciwbiałaczkowej nowych pochodnych antybiotyków antracyklinowych (daunorubicyny i epidokсорubicyny) oraz nowych pochodnych fenytoiny.
5. Badania nad aktywnością biologiczną nowo zsyntetyzowanych pochodnych ksantonu z uwzględnieniem ich działania mutagennego, przeciwbakteryjnego i przeciwnowotworowego.
6. Określenie efektów i mechanizmów skojarzonego działania mimetyków BH3 z przeciwciałami monoklonalnymi (mAbs) na komórki ostrej białaczki szpikowej (badania prowadzone w ramach projektu finansowanego przez Naukową Fundację Polpharmy).

III. Inne osiągnięcia Habilitantki

a. Krajowa współpraca naukowa oraz odbyte staże krajowe

Habilitantka prowadzi/prowadziła współpracę naukowo-badawczą zespołami Pracowni Fizjologii i Toksykologii Rozrodu UJ, Zakładu Endokrynologii UJ, Zakładu Biochemii Glikokoniugatów UJ oraz Wydziału Chemii UJ. W 2011 roku odbyła także tygodniowy staż naukowy w Zakładzie Biologii Komórki i Mikroskopii Elektronowej (obecnie Zakład Biologii Medycznej) Instytutu Biologii Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach pod kierunkiem dr hab. Teodory Król, prof. UJK (28.11-02.12.2011). Zapoznała się wówczas z podstawami mikroskopii elektronowej, w tym z metodami przygotowania materiału do obserwacji oraz analizy obrazu. Nawiązane w tym czasie współprace trwają do dzisiaj, a jednym z ich efektów jest publikacja „In vitro effects of bromoalkyl phenytoin derivatives on regulated death, cell cycle and ultrastructure of leukemia cells” (Anticancer Research 2017).

b. Międzynarodowa współpraca naukowa oraz odbyte staże zagraniczne

Habilitantka odbyła 2 staże zagraniczne. W 2012 roku odbyła tygodniowy staż naukowy w Zakładzie Biologii Komórki Uniwersytetu Pavla Jozefa Safarika w Koszycach (Słowacja) pod kierunkiem prof. Peter'a Fedorocko (14-17.02.2012). Staż umożliwił Jej pogłębienie wiedzy w zakresie cytometrii przepływowej oraz sortowania komórek z zastosowaniem sortera komórkowego. Efektem współpracy są m.in. wspólne doniesienia konferencyjne oraz publikacja "Comparison of in vitro antileukemic activity of 4-hydroperoxyifosfamide and 4-hydroperoxycyclophosphamide (Anticancer Research 2017).

W 2014 roku w ramach programu SET - Society-Environment-Technology współfinansowanego przez Unię Europejską odbyła również miesięczny staż naukowy pod kierunkiem prof. Isabel Marzo w Zakładzie Biochemii, Biologii Molekularnej i Komórkowej Uniwersytetu w Saragossie (Hiszpania; 01-29.06.2014). To doświadczenie również umożliwiło Jej poszerzenie warsztatu laboratoryjnego. Poznana metodologia okazała się przydatna podczas realizacji badań, które stały się przedmiotem rozprawy habilitacyjnej m.in. (analiza funkcji białek z rodziny BCL-2 oraz klonowanie DNA metodą transfekcji komórek). Ponadto w trakcie stażu Habilitantka zapoznała się z techniką tzw. dwucząsteczkowej komplementacji fluorescencji (BiFC; bimolecular fluorescence complementation), która umożliwia śledzenie wzajemnego oddziaływania białek w żywych komórkach. Efektem współpracy z prof. Marzo jest również ostatnia z publikacji wchodzących w skład osiągnięcia, która dotyczy mechanizmów działania białek z rodziny BCL-2 oraz mimetyków BH3.

Ponadto w 2019 r. Habilitantka miała odbyć wyjazd szkoleniowy w ramach Programu Erasmus+ w Pracowni Immunobiologii, Uniwersytetu w Leuven (Belgia). Staż niestety został odwołany ze względu na ówczesną sytuację epidemiologiczną.

c. Realizowane projekty badawcze

Habilitantka była kierownikiem projektu badawczego NCN Miniatura, pt.: „Mimetyki BH3 jako potencjalne związki indukujące różnicowanie komórek ostrej białaczki szpikowej - poszukiwanie nowego mechanizmu działania”. Obecnie kieruje projektem finansowanym przez Naukową Fundację Polpharmy (2020- 2024) pt.: „Poszukiwanie nowej strategii uwrażliwienia komórek ostrej białaczki szpikowej na przeciwciała monoklonalne - ocena skuteczności działania mimetyków BH3, będących inhibitorami anty-apoptotycznych białek z rodziny Bcl-2”. Ponadto uczestniczyła/uczestniczy w realizacji dwóch projektów NCN Opus: „Mechanizmy usuwania neutrofilowych sieci zewnątrzkomórkowych (NET) z naczyń krwionośnych: badania z zastosowaniem mikroskopii przeżyciowej” (2019-2022) oraz „Erytrocyty i płytki krwi jako

nietypowe elementy regulatorowe odpowiedzi immunologicznej w trakcie sepsy: wpływ na funkcje neutrofilii i monocytów/makrofagów oraz tworzone przez nie sieci zewnątrzkomórkowe” (2022-2025).

d. Działalność dydaktyczna

Habilitantka prowadzi zajęcia dydaktyczne (ćwiczenia, seminaria i konwersatoria) dla studentów kierunku biologia, w ramach 9 kursów (Fizjologia zwierząt, Fizjologiczne techniki badań, Regulowana śmierć komórki, Techniki i metody stosowane w naukach biologicznych, Biochemia, Hematologia, Badania biomedyczne, Biomedical research methods oraz Fizjologiczne aspekty funkcjonowania człowieka w środowisku przyrodniczym). Dotychczas wypromowała 10 licencjatów i 13 magistrów. Ponadto, wykonała recenzje 22 prac licencjackich i 13 prac magisterskich studentów kierunku biologia. Od 2008 roku pełni funkcję koordynatorki obowiązkowych, zawodowych praktyk studenckich dla studentów II roku studiów I stopnia na kierunku biologia. W latach 2013- 2016 była członkinią Zespołu ds. Ewaluacji Efektów Kształcenia na kierunku biologia na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi UJ.

e. Działalność organizacyjna

Habilitantkę wyróżnia także duża aktywność organizacyjna, za którą była też wyróżniona Nagrodą Rektora Uniwersytetu Jagiellońskiego. W 2006 i 2007 roku pełniła funkcję sekretarza komisji rekrutacyjnej na studia niestacjonarne na kierunku biologia, prowadzonym na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi UJ. Jest przedstawicielką niesamodzielnych pracowników naukowych w Radzie Naukowej Instytutu Zoologii i Badań Biomedycznych (od 2012 roku) i w Radzie Naukowej Wydziału Biologii UJ (od 2014 roku). W latach 2017-2019 była zaangażowana w realizację 2 projektów stażowych dla studentów UJ w ramach programów operacyjnych NCBR: „Studiujesz? Praktykuj !” oraz „Wiedza Edukacja Rozwój”. Od 2019 r. pełni także funkcję sekretarza Komisji Biologicznej Oddziału Krakowskiego Polskiej Akademii Nauk. Aktywnie angażuje się także w organizację konferencji naukowych oraz od 2018 r. jest członkinią Zarządu Oddziału Krakowskiego Polskiego Towarzystwa Biologii Komórki.

f. Działalność popularyzująca naukę

Habilitantka jest bardzo aktywną popularyzatorką nauki, zwłaszcza wśród dzieci i młodzieży. Prowadziła m.in. warsztaty oraz pokazy dotyczące zagadnień hematologicznych podczas Festiwalu Nauki (2009 r.), Małopolskiej Nocy Naukowców (2013 i 2015 r.) i Nocy

Biologów (2014). W ramach programu Wydziału Biologii UJ „Rozwiń skrzydła - nieograniczone możliwości” (2018 r.) prowadziła warsztaty dla licealistów: „Jedna kropla krwi- bezcenna wiedza. Co mówi o nas krew?”. Ponadto w 2018 i 2019 r. prowadziła także warsztaty letnie dla licealistów dotyczące fizjologii człowieka w ramach projektu „Małopolska Chmura Edukacyjna - nowy model nauczania” (2018 i 2019 r.). Habilitantka prowadziła też liczne wykłady oraz ćwiczenia dla uczniów szkół podstawowych i ponadpodstawowych. Jest ponadto autorką artykułu popularnonaukowego pt.: „Komórki macierzyste szpiku kostnego”, który został opublikowany w czasopiśmie „Edukacja Biologiczna i Środowiskowa”.

IV. Wniosek końcowy

Uzyskane przez Habilitantkę wyniki znacząco poszerzają wiedzę dotyczącą mechanizmów oddziaływania mimetyków BH3 na komórki białaczkowe. Co istotne, badania Dr Opydo wskazują również konkretne kombinacje tych związków z innymi chemioterapeutykami, które pozwalają osiągnąć optymalną aktywność przeciwbiałaczkową. Tym samym wyniki te stanowią znaczący wkład do aktualnej wiedzy na temat biologii komórek białaczkowych oraz rozwoju nowych strategii terapeutycznych.

Biorąc pod uwagę zaprezentowane osiągnięcie oraz dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny Dr Małgorzaty Opydo stwierdzam, że spełniają one merytoryczne i formalne wymogi stawiane kandydatom do uzyskania stopnia doktora habilitowanego zgodnie z art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. W związku z tym wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Biologicznych Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o nadanie stopnia doktora habilitowanego Pani Doktor Małgorzacie Opydo na podstawie osiągnięcia naukowego pt. „Ocena aktywności przeciwbiałaczkowej mimetyków BH3 - selektywnych inhibitorów anty-apoptotycznych białek z rodziny BCL-2 w badaniach in vitro” oraz pozostałych osiągnięć naukowych, organizacyjnych i dydaktycznych Habilitantki.