

Prof. dr hab. Anna Herman-Antosiewicz
Katedra Biologii i Genetyki Medycznej
Wydział Biologii Uniwersytetu Gdańskiego
ul. W. Stwosza 59
80-308 Gdańsk

Gdańsk, 4 kwietnia 2024 r.

Recenzja osiągnięcia naukowego

Pani dr Martyny Krzykawskiej-Serda w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki biologiczne

Wykształcenie i praca zawodowa Habilitantki

Dr Martyna Krzykawska-Serda ukończyła studia i uzyskała tytuł magistra na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Jagiellońskiego w 2009 r. (praca magisterska pt: *Biostymulacja światłem komórek melanoma*, promotor: prof. dr hab. Krystyna Urbańska z Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ). Stopień doktora nauk biologicznych w zakresie biofizyki uzyskała w 2013 r. na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ na podstawie rozprawy doktorskiej pt. *Przeciwnowotworowa terapia fotodynamiczna z zastosowaniem pochodnej bakteriochloryny. Wybrane efekty komórkowe, naczyniowe i immunologiczne* (promotorzy: prof. dr hab. Krystyna Urbańska z WBBiB i prof. dr hab. Grażyna Stochel z Wydziału Chemii UJ).

Od stycznia 2014 r. dr Krzykawska-Serda jest zatrudniona na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ, najpierw na etacie asystenta, a od 2017 r. – na etacie adiunkta. W międzyczasie odbyła 3 staże podoktorskie w USA: 14-miesięczny i 3-miesięczny w Zakładzie Onkologii Radiacyjnej i Komórkowej Uniwersytetu Chicago (odpowiednio w latach 2014-2015 i w 2022 r.) oraz 15-miesięczny w Zakładzie Chirurgii w Baylor College of Medicine w Houston (2015-2017). Od 2022 r. jest konsultantką w Zakładzie Onkologii Radiacyjnej i Komórkowej Uniwersytetu Chicago.

Ocena osiągnięcia naukowego przedstawionego jako cykl powiązanych tematycznie artykułów oraz pozostałej działalności naukowej

Dr Martyna Krzykawska-Serda jako osiągnięcie naukowe pt. *Nowe spojrzenie na metody obrazowania do planowania i prowadzenia wieloczynnikowego leczenia przeciwnowotworowego* przedstawiła cykl 8 publikacji (7 oryginalnych i 1 przeglądowa) opublikowanych w latach 2017-2023. Są to następujące artykuły (według kolejności podanej w autoreferacie, choć nie wiem, jaki był klucz):

1. M. J. Ware*, M. Krzykawska-Serda*, J. Ho, J. M. Newton, S. Corr, S. Suki, J. Law, L. Nguyen, V. Keshishian, M. Serda, K. Taylor, S. A. Curley. Optimizing non-invasive radiofrequency hyperthermia treatment for improving drug delivery in 4T1 mouse breast cancer model. *Scientific Reports* 2017, 7:43961
IF₂₀₁₇ = 5,23; punkty MNiSW = 40; cytowane 12 razy (wg WoS z 18.08.2023)
2. N. A. Lapin*, M. Krzykawska-Serda*, S. Dilliard, Y. Mackeyev, M. Serda, L. J. Wilson, S. A. Curley, S. J. Corr. The effects of non-invasive radiofrequency electric field hyperthermia on biotransport and biodistribution of fluorescent [60]fullerene derivative in a murine orthotopic model of breast adenocarcinoma. *Journal of Controlled Release* 2017, 260: 92-99
IF₂₀₁₇ = 7,88; punkty MNiSW =140; cytowane 18 razy
3. M. Krzykawska-Serda*, M. S. Agha*, J. Chak-Shing Ho, M. J. Ware, J. J. Law, J. M. Newton, L. Nguyen, S. A. Curley, S. J. Corr. Chemotherapy and radiofrequency-induced mild hyperthermia combined treatment of orthotopic pancreatic ductal adenocarcinoma xenografts. *Translational Oncology* 2018, 11: 664-671
IF₂₀₁₈ = 3,14; punkty MNiSW = 100; cytowane 5 razy
4. M. Krzykawska-Serda, J. Chak-Shing Ho, M. J. Ware, J. J. Law, J. M. Newton, L. Nguyen, M. Agha, S. A. Curley, S. J. Corr. Ultrasound Doppler as an imaging modality for selection of murine 4T1 breast tumors for combination radiofrequency hyperthermia and chemotherapy. *Translational Oncology* 2018, 11:864-872
IF₂₀₁₈ = 3,14; punkty MNiSW = 100; cytowane 4 razy
5. B. Epel, M. Krzykawska-Serda, V. Tormyshev, M. C. Maggio, E. D. Barth, C. A. Pelizzari, H. J. Halpern. Spin lattice relaxation EPR pO₂ images may direct the location of radiation tumor boosts to enhance tumor cure. *Cell Biochemistry and Biophysics* 2017, 75:295-298
IF₂₀₁₇ = 1,46; punkty MNiSW =70; cytowane 12 razy
6. M. Krzykawska-Serda#, D. Szczygieł, S. Gaweł, A. Drzał, M. Szczygieł, M. M. Kmiec, A. Mackiewicz, C. Kieda, M. Elas. Oxygen therapeutic window induced by *myo*-inositol trispyrophosphate (ITPP)– Local pO₂ study in murine tumors. *Plos One* 2023, 18: e0285318
IF₂₀₂₃ = 3,7; punkty MNiSW =100; cytowane 0 razy
7. M. Krzykawska-Serda#, R. C. Miller, M. Elas, B. Epel, E. D. Barth, M. Maggio, H. J. Halpern. Correlation between hypoxia proteins and EPR-detected hypoxia in tumors. W: Halpern H., LaManna J., Harrison D., Epel B. (eds) *Oxygen Transport to Tissue XXXIX. Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer 2017: 319-325
IF₂₀₁₇ = 1,95; punkty MNiSW =25; cytowane 4 razy
8. A. Bienia, O. Wiecheć-Cudak, A. A. Murzyn, M. Krzykawska-Serda#. Photodynamic therapy and hyperthermia in combination treatment—Neglected forces in the fight against cancer. *Pharmaceutics* 2021, 13: 1147
IF₂₀₂₁ = 6,53; punkty MNiSW =100; cytowane 11 razy

(gdzie * oznacza równorzędnych autorów, # - autora korespondencyjnego)

Dr Krzykawska-Serda jest w tych pracach pierwszym autorem lub współdzieli to miejsce z inną osobą (dotyczy to 6 prac), drugim autorem (w 1 pracy) lub autorem korespondującym (3 prace, w tym w

dwóch jest też pierwszym autorem). Z załączonych oświadczeń wynika, że Habilitantka w znakomitej większości tych prac miała znaczny lub wiodący udział w ich powstaniu, zarówno na etapie koncepcyjnym, eksperymentalnym, jak i w opracowaniu wyników i przygotowaniu manuskryptów.

Sumaryczny IF dla tego cyklu wynosi 33.03, a suma punktów ministerialnych – 675. Były one cytowane 66 razy (nie wliczając autocytowań, wg danych z sierpnia 2023 r.). Głównym celem badań prowadzonych przez Habilitantkę było opracowanie metod do fizjologicznego obrazowania guzów nowotworowych, aby można było to wykorzystać w planowaniu i śledzeniu postępów terapii. Jest to niezmiernie ciekawy obszar badań wpisujących się w potrzeby indywidualizacji terapii oraz zastosowania nieinwazyjnych metod, jak na przykład obrazowania przeżyciowego, w celu dobrania efektywnego leczenia. A to w przypadku choroby nowotworowej, gdzie mamy do czynienia z różnorodnością fenotypową, plastycznością komórek nowotworowych oraz zmiennymi uwarunkowaniami mikrośrodowiska guza, jest niezwykle trudnym wyzwaniem. Określenie cech fizjologicznych danego guza (przepływ krwi, ciśnienie parcjalne tlenu, stan redoks, itp.) za pomocą technik obrazowania mogłoby wspomóc diagnostykę i dobór terapii dostosowanej do konkretnego przypadku.

Badania przeprowadzone były na modelu mysim z ortotopowym nowotworem sutka (komórki 4T1) lub trzustki (linia PANC-1), gdzie stosowano terapie łączące lek(i) i hipertermię, na myszach z fibrosarkomą do wizualizacji stopnia natlenienia guza oraz myszach z ortotopowym czerniakiem (komórki linii B16F10) lub rakiem sutka (linia 4T1), którym podawano związek podwyższający pO_2 , aby wyznaczyć tzw. terapeutyczne okno tlenowe, nieodzowne dla powodzenia niektórych form terapii nowotworów. Prace eksperymentalne dokumentują szereg cennych spostrzeżeń, m.in.

1. pokazują, że umiarkowana miejscowa hipertermia generowana falami radiowymi zwiększa przepływ krwi w guzie, co może wpływać na lepszą dystrybucję leków. Zauważono, że hipertermia zwiększa nawet o 40% akumulację w guzie (nowotwór sutka) znacznika fluorescencyjnego o podobnych cechach farmakokinetycznych do nab-paclitaxelu w porównaniu do kontroli nie poddanych hipertermii. Dodatkowo zauważono, że zastosowanie fal radiowych do indukcji hipertermii jest bezpieczniejsze dla zdrowych tkanek niż hipertermia kontaktowa (praca nr 1);
2. wskazują, że umiarkowana hipertermia zwiększa przepuszczalność naczyń krwionośnych, przy czym zjawisko to jest ok. 4-krotnie wyższe w naczyniach związanych z guzem. Lepsza perfuzja powoduje bardziej efektywne dostarczenie do tkanki nowotworu sutka potencjalnego leku, którym w tej pracy była rozpuszczalna w wodzie pochodna fluorescencyjna [60]fullerenu jako modelowa nanocząsteczka do stosowania jako nośnik leków. Jej ekstrawazację z naczyń rejestrowano za pomocą mikroskopii przeżyciowej IVM (praca nr 2);
3. wykazują, że dzięki obrazowaniu ultrasonograficznemu przepływu krwi można wytypować myszy z nowotworem sutka, u których chemioterapia poprzedzona hipertermią może dać korzyść leczniczą. Umiarkowana hipertermia (39-41°C) zwiększa przepływ krwi w tkance, co daje korzyść nawet w terapii

guzów o niskim unaczynieniu. Z kolei zwiększenie temperatury powyżej 41°C ma niekorzystny wpływ na efekt terapeutyczny (praca nr 4);

4. pokazują, że umiarkowana hipertermia kierowana obrazowaniem przy użyciu ultrasonografii nie podnosi efektywności chemioterapii w krótkoterminowych i długoterminowych testach, przynajmniej u myszy z nowotworem trzustki z komórek PANC-1 (praca nr 3), co generuje kolejne hipotezy do walidacji odnośnie biologii raka trzustki;
 5. wykazują, że elektronowy rezonans paramagnetyczny może być stosowany do opracowania map tlenowych tkanek, a więc i wykrywania obszarów hipoksji w guzie. Wyznaczone dzięki tej metodzie rejony guza fibrosarkomy mysiej z niskim ciśnieniem parcjalnym tlenu korelowały z wyższą ilością markerów hipoksji, tj. białek HIF-1 α , VEGF i CAIX (praca nr 7);
 6. pokazują, że dzięki analizie EPR pO₂ można wytypować hipoksyczne rejony guza, które wymagają dodatkowej dawki napromieniowania. Na przykładzie mysiej fibrosarkomy pokazano, że radioterapia celowana, kierowana poziomem tlenu, wydłużała czas przeżycia zwierząt (praca nr 5);
 7. pokazują, że podanie trispiryfosforanu myo-inozytolu (ITPP, modulator hemoglobiny) powoduje wzrost ciśnienia parcjalnego tlenu w guzie, szczególnie w rejonach hipoksycznych, co wzmacnia przepływ krwi. Kinetyka okna tlenowego zależy od typu nowotworu i schematu podania ITPP i wiedza na ten temat, uzyskana dzięki obrazowaniu funkcjonalnemu, może być przydatna do wzmocnienia efektu terapii przez wcześniejsze dotlenienie komórek nowotworowych, szczególnie w obszarze hipoksji (praca nr 6).
- Praca nr 8 jest wartościowym kompendium wiedzy na temat hipertermii i terapii fotodynamicznej nowotworów i możliwościach ich stosowania w terapiach łączonych.

W pracach eksperymentalnych zwraca uwagę biegłość Habilitantki w stosowaniu różnych technik obrazowania, jak magnetyczny rezonans jądrowy, tomografia komputerowa, ultrasonografia (również z obrazowaniem Dopplerowskim), elektronowy rezonans paramagnetyczny, fluorescencyjna mikroskopia przeżyciowa, a także umiejętność ich twórczego modyfikowania, aby uzyskać odpowiedzi na precyzyjnie stawiane pytania. Habilitantka jest też niewątpliwie specjalistką w pracy z małymi zwierzętami laboratoryjnymi. Wyniki badań składających się na osiągnięcie naukowe dr Krzykawskiej-Serdy są cenne z naukowego punktu widzenia i niezwykle obiecujące w kontekście planowania terapii spersonalizowanych. **W mojej opinii przedstawione osiągnięcie naukowe stanowi znaczący wkład w rozwój nauk biologicznych.**

Poza pracami składającymi się na osiągnięcie naukowe dr Krzykawska-Serda jest współautorką 20 publikacji, z czego 3 powstały przed obroną doktoratu. Prace te są opublikowane w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, m.in. *Free Radicals Biology & Medicine* (IF₂₀₁₄=5,74), *Drug Discovery Today* (IF₂₀₂₃=8,37), czy *Nanomaterials* (IF₂₀₂₁=5,72). W jednej z publikacji Habilitantka jest

pierwszą autorką, w trzech innych – autorką korespondującą. Jest też współautorką 3 rozdziałów w książkach.

Tematyka tych prac jest również związana z obrazowaniem funkcjonalnym nowotworów mysich (np. stanu redoks w guzach), ale też badano w nich wpływ pochodnych fullerenowych C60 na komórki w celu wykorzystania ich jako nośników leków lub jako fotouczulaczy, wpływ hipertemii indukowanej falami radiowymi na odpowiedź immunologiczną, konstruowano urządzenia do hipertermii tkanek okołonaczyniowych w celu całkowitej eliminacji komórek nowotworowych pozostających po zabiegu chirurgicznym, opracowywano skuteczne sposoby uzyskania map tlenowych mózgu myszy za pomocą EPR oraz badano, jak hipoksja wpływa na rozwój przewodowego raka sutka.

Sumaryczny współczynnik wpływu dla **całego dorobku** publikacyjnego Habilitantki wynosi **104,58**. Prace, których Habilitantka jest współautorką były cytowane **338 razy** (nie wliczając autocytowań), a **indeks Hirscha wynosi 10** (wg Web of Science Core Collection z 04.09.2023).

Dr Krzykawska-Serda swoje wyniki prezentowała na konferencjach o zasięgu międzynarodowym (8 wystąpień ustnych i 17 plakatów). Za działalność naukową uhonorowana była stypendium Małopolskiego Ośrodka Medycyny Translacyjnej na rok 2014, Stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego na lata 2018-2021 i zespołową nagrodą naukową Rektora Uniwersytetu Jagiellońskiego w 2018 r.

Dr Krzykawska-Serda kieruje 2 projektami Opus z NCN: *Natlenowanie raka trzustki jako marker prognostyczny w terapii przeciwnowotworowej (2023-2027)* oraz *Hipoksja w wielomodułowym leczeniu mysich nowotworów trzustki (2019-2023)*. Wcześniej kierowała grantem Preludium (*Biomarkery skuteczności terapii fotodynamicznej nowotworów płuca*, lata 2012-2015), a także projektami finansowanymi przez uczelnię, tj. trzykrotnie grantami dla Młodych Naukowców w 2013/14, 2012/13 i 2011/12, a także uzyskała finansowanie na staż badawczy w USA w 2022 r. Ma na swoim koncie udział w realizacji 7 innych projektów: projekt Ventures (2012 r.), trzy granty prowadzone przez University of Chicago (2014-2015 i 2022-2023), jeden prowadzony przez Baylor Collage of Medicine w Houston (2015-2017), jeden - przez Uniwersytet Coimbra w Portugalii (2010-2013), jeden grant z NCN prowadzony przez Uniwersytet Śląski w Katowicach (2023 r.).

Jest badaczką rozpoznawalną przez międzynarodowe środowisko naukowe, o czym świadczy fakt zapraszania Jej do recenzowania manuskryptów przez redakcje czasopism naukowych (recenzowała dla *Acta Biochimica Polonica*, *Biomedicine*, *Cancer*, *Journal of Molecular Imaging and Biology*, *Interantional Journal of Environmental Research and Public Health*, *Scientific Reports*).

Informacje o działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Jeśli chodzi o doświadczenie dydaktyczne, to dr Krzykawska-Serda je posiada zarówno w przygotowaniu jak i prowadzeniu wykładów (na temat biologii i biofizyki nowotworów, hipoksji, wykłady

kursowe i monograficzne), seminariów i ćwiczeń (o tematyce związanej z pracą ze zwierzętami laboratoryjnymi, również w j. angielskim dla studentów zagranicznych oraz dla doktorantów), seminariów z zakresu biofizyki, metodologii pracy naukowej, czy filozofii przyrody (również z wykorzystaniem narzędzi zdalnego nauczania). Habilitantka angażowała się w opiekę nad studentami z programu Erasmus oraz w opiekę nad dyplomantami – była promotorką 6 prac licencjackich i 6 prac magisterskich (w tym 2 z Akademii Górniczo-Hutniczej w Krakowie).

Habilitantka była trzykrotnie członkiem komitetów organizacyjnych konferencji (XII EPR Workshop w Krakowie w 2022 r. i Winter School of Faculty of Biochemistry, Biophysics and Biotechnology w 2013 i 2021 r.). Angażowała się w popularyzację nauki, m.in. w ramach Małopolskiej Nocy Naukowców (była 4-krotnie koordynatorem wydziałowym tego wydarzenia, ale też twórcą pokazów, wykładów i warsztatów) oraz miała zajęcia dla licealistów, w ramach Małopolskiej Chmury Edukacyjnej, czy Święta UJ. Ma doświadczenie w pracy z sektorem gospodarczym i w kwestii transferu technologii.

Z tych danych widać, że Habilitantka jest osobą wszechstronną i aktywną na wielu polach związanych z pracą na wyższej uczelni.

Wniosek końcowy

Uważam, że działalność naukowa dr Martyny Krzykawskej-Serdy obejmująca przedstawione osiągnięcie naukowe oraz realizowana w więcej niż jednej uczelni **w pełni spełniają wymagania** określone w art. 219 Ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz.U. z 2023 r. poz. 742 ze zm.).

W związku z tym wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki biologiczne Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o nadanie dr Martynie Krzykawskej-Serdzie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki biologiczne.

Anne Kermen-Ambrosiewicz