

RECENZJA

osiągnięcia naukowego zatytułowanego „**Badania nad terapiami skojarzonymi poprawiającymi efektywność i bezpieczeństwo leczenia przeciwnowotworowego**” oraz ocena pozostałych osiągnięć naukowych stanowiących znaczny wkład w rozwój dyscypliny w związku z postępowaniem w sprawie nadania **Pani dr Paulinie Koczurkiewicz-Adamczyk** stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki farmaceutyczne

1. Dane osobowe, rozwój naukowy i zawodowy.

Pani dr Paulina Koczurkiewicz-Adamczyk ukończyła studia na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi oraz Wydziale Biochemii Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w 2009r. W 2015 r. uzyskała stopień doktora nauk farmaceutycznych na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie, po obronie rozprawy doktorskiej o tytule: „Wpływ wybranych saponin triterpenowych na komórki nowotworów prostaty w badaniach in vitro”.

W 2013 r. została zatrudniona na stanowisku asystenta w Zakładzie Biochemii Farmaceutycznej Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie, następnie awansowana na stanowisko adiunkta w 2016 r., gdzie pracuje do chwili obecnej. W latach 2016-2018 była wykładowcą na kierunku Biotechnologia, Politechniki Krakowskiej w Krakowie.

Habilitantka odbyła w 2016 r. miesięczny staż naukowy w Uniwersytecie Charité w Berlinie (Instytut Medycyny Diagnostycznej i Laboratoryjnej, Chemii Klinicznej i Patobiochemii). Pani dr Paulina Koczurkiewicz-Adamczyk jest współautorką 76 publikacji o sumarycznym IF= 285.232, cytowanych 833 razy, Indeks Hirscha 16. Była kierownikiem 1 projektu finansowanego ze źródeł zewnętrznych, w 11 innych uczestniczyła jako wykonawca. Była również kierownikiem 6 projektów finansowanych przez UJCM w ramach dotacji celowej na rozwój młodych naukowców.

2. Ocena osiągnięć naukowych stanowiących podstawę ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego

2.1. Ocena cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych pt. „Badania nad terapiami skojarzonymi poprawiającymi efektywność i bezpieczeństwo leczenia przeciwnowotworowego”.

Habilitantka przedstawiła w składzie osiągnięcia naukowego 6 prac, w tym 5 oryginalnych i 1 poglądową. Są to publikacje spójne tematycznie i zostały opublikowane w czasopiśmie o dobrym i bardzo dobrym współczynniku wpływu IF. We wszystkich przedstawionych pracach Habilitantka jest autorem zarówno pierwszym, jak i korespondencyjnym. Na podstawie opisu jej wkładu w publikacje oraz oświadczeń

współautorów stwierdzam, że jest to udział zdecydowanie wiodący. Kluczowym wkładem, świadczącym o jej samodzielności naukowej było uzyskanie finansowania dla opisanych badań w postaci grantu Sonata NCN. Dr Paulina Koczurkiewicz-Adamczyk podjęła niezwykle ważną i aktualną tematykę badań mającą na celu poszukiwanie nowych rozwiązań terapeutycznych, poprawiających bezpieczeństwo i skuteczność terapii onkologicznych poprzez zastosowanie terapii skojarzonych polegających na zastosowaniu więcej niż jednej substancji leczniczej w celu wywołania korzystnego efektu terapeutycznego. Habilitantka do swoich badań wybrała saponiny triterpenowe oraz pochodne kwasu cynamonowego, które stosowała w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami i toksynami oraz badała ich działanie i właściwości w różnych liniach komórkowych, w tym w komórkach raka prostaty i w modelu komórek niedrobnokomórkowego raka płuc.

W mojej opinii najistotniejszymi efektami prowadzonych badań było:

- Wykazanie chemiowrażliwiającej aktywności frakcji saponin triterpenowych izolowanych z rośliny *Lysimachia ciliata* L., które w podaniu skojarzonym z mitoksantronem synergistycznie zmniejszyły żywotność, proliferację oraz potencjał inwazyjny komórek nowotworowych, działały proapoptotycznie i selektywnie, nie wpływając na komórki prawidłowe;
- Wykazanie, że zastosowanie saponin triterpenowych o strukturze 13 β ,28 epoksy-oleananu izolowanych z *Lysimachia ciliata* w terapii skojarzonej z toksyną zwiększa ponad 2200 krotnie cytotoksyczność diantyny w modelu komórek wykazujących nadekspresję EGFR, przy znikomym efekcie na komórki kontrolne oraz wywołuje apoptozę w komórkach docelowych w bezpiecznych stężeniach diantyny, nie wykazując przy tym działania cytotoksycznego ani też mutagennego;
- Wykazanie, że zastosowanie pochodnych kwasu cynamonowego jako związków o działaniu chemiowrażliwiającym poprawia bezpieczeństwo terapii antracyklinami. Działanie chemiowrażliwiające jest najprawdopodobniej związane z hamowaniem enzymu CBR1.

Habilitantka w swoich badaniach wykorzystwała szereg wysoce specjalistycznych technik badawczych, wykazując wysoki poziom warsztatu badawczego. Zoptymalizowała min. struktury pochodnych kwasu cynamonowego pod kątem oddziaływań z centrum aktywnym CBR oraz technikę pozyskiwania białka rekombinowanego CBR1 w bakteryjnym systemie ekspresyjnym. Wyselekcjonowała najbardziej obiecującą strukturę pod kątem dualnej aktywności chemiowrażliwiającej i kardioprotekcyjnej, zoptymalizowała model zapewniający skryning związków pod kątem aktywności kardioprotekcyjnej w modelu kardiomiocytów indukowanych z ludzkich pluripotencjalnych komórek macierzystych oraz wytypowała strukturę wiodącą - pochodną kwasu cynamonowego, której modyfikacje poprawiły skuteczność i bezpieczeństwo terapii dokсорubicyną.

Podsumowując, wyniki opisanych badań istotnie wpłynęły na rozwój dyscypliny nauki farmaceutycznej poprzez poszerzenie wiedzy w zakresie poszukiwania nowych możliwości terapeutycznych w leczeniu chorób onkologicznych, w tym przypadku terapii skojarzonych angażujących saponiny triterpenowe oraz pochodne kwasu cynamonowego. Badania Habilitantki jasno wskazują, że saponiny triterpenowe posiadają właściwości

chemiourważliwiające i adjuntowe, a badana grupa syntetycznych pochodnych kwasu cynamonowego charakteryzuje się podwójną aktywnością uwalniającą komórki nowotworowe na działanie chemioterapeutyku i jednocześnie działa kardioprotekcyjnie. Wszystkie te właściwości dają możliwość poprawy skuteczności i ograniczenia skutków ubocznych leczenia przeciwnowotworowego chemioterapeutykami i toksynami. Na szczególne podkreślenie zasługuje potencjał aplikacyjny badań Habilitantki i możliwość wykorzystania badanych związków w terapii.

2.2. Ocena pozostałych osiągnięć naukowych.

Pozostałe osiągnięcia naukowe Habilitantki dotyczą badania wielokierunkowej aktywności biologicznej saponin triterpenowych izolowanych z różnych gatunków rodzaju *Lysimachia* L., których wyniki doprowadziły do realizacji badań będących podstawą głównego osiągnięcia habilitacyjnego. Badania były realizowane w ramach interdyscyplinarnego projektu doktorskiego w dwóch jednostkach naukowych w Zakładzie Biologii Komórki, Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ oraz w Katedrze Farmakognozji, Wydziału Farmaceutycznego UJ CM. Habilitantka zajmowała się badaniem cytotoksyczności analizowanych saponin w stosunku do różnych linii komórkowych, co doprowadziło do wyboru najbardziej obiecujących związków.

Dalsze badania udowodniły, że związki CIL1 oraz CIL2 wykazują aktywność cytotoksyczną oraz cytostatyczną względem komórek nowotworu prostaty linii DU-145 oraz PC-3, o różnym stopniu metastazy. Saponiny wpływały na ścieżki sygnałowe związane z apoptotyczną śmiercią komórkową, działały cytostatycznie oraz wpływały na procesy związane z inwazją komórek nowotworowych. Saponiny wpływały na ścieżki sygnałowe związane z aktywnością ruchową komórek oraz na ich właściwości nanomechaniczne. Habilitantka wykazała również, że działanie saponin jest silniejsze wobec komórek nowotworowych, a jedna z analizowanych saponin triterpenowych (Lclet4) uwrażliwia komórki nowotworu prostaty na działanie chemioterapeutyku, mitoksantronu. Zastosowanie obu związków działało mocno synergistycznie: cytostatycznie, proapoptotyczne oraz przeciwinwazyjne w stosunku do komórek nowotworowych. Wyniki zostały opublikowane w sześciu artykułach, w trzech Habilitantka jest autorem pierwszym.

Kolejnym osiągnięciem są badania, które Habilitantka prowadziła we współpracy z Zespołem Nanotechnologii Polimerów i Biomateriałów, Wydziału Chemii UJ, dzięki którym wykazała, że modyfikacja chemiczna syntetycznego polimeru - chlorowodoru poli(alliloaminy) redukuje jego toksyczność oraz poprawia aktywność migracyjną komórek fibroblastów i sprawia, że może on być wykorzystany jako podłoże dla zastosowań biomedycznych. W dalszych etapach Habilitantka wykazała, że pojedyncza dwuwarstwa silnych polielektrolitów osadzonych na podłożu jest w stanie usprawnić migrację do rany komórek fibroblastów. Badania te mają potencjał aplikacyjny, a ich kontynuacja może przynieść praktyczne zastosowanie w klinice. Wyniki zostały opublikowane w dwóch pracach oryginalnych.

W ramach współpracy z Katedrą Chemii Organicznej UJ CM, Habilitantka uczestniczyła w zoptymalizowaniu modelu komórkowego do badań gliocytoprotekcji oraz

neurocytoprotekcji, wykorzystując do badań licznie linie komórkowe (astrocyty mysie, ludzka neuroblastoma, komórki chromochłonne szczurze). Badano związki o potencjalnej aktywności neurocytoprotekcyjnej i możliwość odwracania przez nie uszkodzeń powstałych w komórkach po podaniu neurotoksyn. Efektem było opracowanie modelu astrocytów ludzkich z indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych oraz 6 publikacji wieloautorskich. Habilitantka wskazała, że jej szczególnym osiągnięciem w ramach prowadzonych badań było udowodnienie po raz pierwszy aktywności gliocytoprotekcyjnej nowych, neutralnych antagonistów receptora 5-HT₆R w grupie pochodnych 2-arylopirolu. Wyniki są nowe i zostały zaprezentowane na dwóch konferencjach w Polsce i Francji.

Podsumowując, Habilitantka wykazuje się dużą aktywnością naukową czego rezultatem jest istotnie zwiększony dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia doktora. Należy podkreślić również dużą ilość współprac, którą Habilitantka realizuje z jednostkami krajowymi, których efektem są liczne publikacje, i które oprócz wkładu merytorycznego w dyscyplinę nauki farmaceutyczne mogą przynieść zastosowania praktyczne.

3. Ocena aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej

W 2010 roku Habilitantka odbyła staż naukowy w Zakładzie Biologii Molekularnej w Instytucie Biochemii i Biofizyki PAN w Warszawie, gdzie uczestniczyła w realizacji projektu związanego z rolą endonukleazy miejsc apurynowych w naprawie etenoadduktów DNA. Staż ten pozwolił jej na zapoznanie się z technikami biologii molekularnej, które wykorzystuje w swojej pracy badawczej. W 2016 r. Habilitantka odbyła miesięczny staż naukowy w Uniwersytecie Charité w Berlinie (Instytut Medycyny Diagnostycznej i Laboratoryjnej, Chemii Klinicznej i Patobiochemii), gdzie zapoznała się z procesem produkcji toksyn celowanych, nabyła umiejętności oczyszczania toksyn, potwierdzania ich czystości i aktywności enzymatycznej, w tym produkcji immunotoksyn i toksyn celowanych. Rezultatem stażu jest nawiązanie współpracy z jednostką zagraniczną i oryginalna publikacja, której Habilitantka jest autorem pierwszym (Pharmaceutics 2023 15(5), 1350; IF:6.52, MNSIW:140).

W latach 2017-2019 współpracowała z Laboratorium Fotochemii i Spektroskopii, Politechniki Krakowskiej w Krakowie, gdzie oceniała bezpieczeństwo nowo zsyntetyzowanych pochodnych 2-amino-4,6-difenylo-pirydino-3-karbonitrylu i sprawdzała zdolność związków do penetracji błon biologicznych i gromadzenia się w określonych kompartmentach komórkowych z zastosowaniem techniki mikroskopii fluorescencyjnej. Owocem współpracy jest współautorstwo oryginalnego artykułu opublikowanego w roku 2022 (Dyes and Pigments. 2022, (200):110171; IF: 5.12; MNISW: 100). Dodatkowo w latach 2016-2018 była zatrudniona na Politechnice Krakowskiej jako wykładowca, gdzie prowadziła przedmiot Podstawy genetyki dla I roku kierunku Biotechnologia.

Mimo braku w jej życiorysie dłuższego stażu naukowego, zwłaszcza zagranicznego, z uwagi na udokumentowanie swoich aktywności w innych instytucjach naukowych publikacjami, uznają że dr Paulina Koczurkiewicz-Adamczyk wykazuje się istotną

aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej instytucji naukowej, w tym jednej zagranicznej.

4. Ocena, działalności dydaktycznej, popularyzatorskiej i organizacyjnej


Habilitantka jak na ten etap kariery naukowej posiada bardzo dobry dorobek dydaktyczny. W latach 2016, 2017 oraz 2019 odbyła zagraniczne staże dydaktyczne w ramach programu ERASMUS+ Mobility Teaching na Uniwersytecie Islandzkim, Uniwersytecie Maltańskim i Uniwersytecie w Ljubljanie, gdzie wygłosiła cykl wykładów naukowych na temat realizowanych przez nią zagadnień naukowo - badawczych. W latach 2015-2019 oraz od 2021r. do chwili obecnej jest opiekunem Koła Naukowego Cytogenom i organizuje seminaria dla studentów przygotowujące do pracy w laboratorium. Opiekowała się studentami, w tym zagranicznymi odbywającymi praktyki w Zakładzie Biochemii Farmaceutycznej, a także studentami, którzy uzyskali dofinansowanie i realizowali pod jej opieką naukową granty w ramach swoich badań w kilku edycjach Grantów Studenckich przyznawanych przez Studenckie Towarzystwo Naukowe UJ CM. Była promotorem pomocniczym w dwóch przewodach doktorskich, oraz promotorem licznych prac magisterskich na kierunku Farmacja i Kosmetologia. Prowadzi zajęcia dydaktyczne dla studentów z biochemii, biotechnologii w kosmetologii, biologii w naukach farmaceutycznych, z nowoczesnych technologii komórkowych w badaniach nad lekiem, biomedycyny i inżynierii tkankowej w kosmetologii oraz prowadziła przez 2 lata wykłady z podstaw genetyki. W ramach popularyzacji nauki brała udział w licznych warsztatach i festiwalach podczas których prowadziła zajęcia dla dzieci, młodzieży i studentów. Jest także autorką czterech artykułów o charakterze popularnonaukowym.

W zakresie działalności organizacyjnej Habilitantka kilkakrotnie współorganizowała i koordynowała Małopolską Noc Naukowców na Wydziale Farmaceutycznym UJ CM, była również członkiem komitetów organizacyjnych kilku krajowych konferencji.

Dorobek dydaktyczny, organizacyjny i popularyzatorski jest, w mojej ocenie, wyróżniający.

Wniosek końcowy

Dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny dr Pauliny Koczurkiewicz-Adamczyk spełnia wszystkie wymogi art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 30 sierpnia 2018 r., poz. 1668). Osiągnięcia naukowe, w tym cykl sześciu powiązanych tematycznie artykułów naukowych pt. „Badania nad terapiami skojarzonymi poprawiającymi efektywność i bezpieczeństwo leczenia przeciwnowotworowego” zostały opublikowane w czasopiśmie naukowym ujętych w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. b ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce oraz inne dokonania Habilitantki spełniają warunki określone w art. 219 ust. 1 pkt 3 ww. ustawy. Kandydatka wykazuje się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej jednostce spełniając warunki określone w art. 219 ust. 1 pkt 3 ww. ustawy.



Dorobek naukowy Habilitantki w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne oceniam wysoko i dlatego zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne UJ o dopuszczenie dr Pauliny Koczurkiewicz-Adamczyk do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Warszawa, 15.12.2023r.

Dr hab. n. med. Katarzyna Kaczyńska