



WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY

KATEDRA I ZAKŁAD TECHNOLOGII LEKÓW
I BIOTECHNOLOGII FARMACEUTYCZNEJ

Recenzja osiągnięcia naukowego

pt. „Aktywność przeciwzapalna i przeciwzwłóknieniowa nowych inhibitorów fosfodiesteraz z grupy pochodnych puryno-2,6-dionu o potencjalnym zastosowaniu w terapii astmy oskrzelowej”

**oraz dorobku i aktywności naukowej dr Katarzyny Wójcik-Pszczółki
adiunkta w Zakładzie Biochemii Farmaceutycznej Wydziału Farmaceutycznego
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie
w postępowaniu habilitacyjnym w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki farmaceutyczne**

Habilitantka, pani doktor Katarzyna Wójcik-Pszczółka jest absolwentką Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. W latach 2009 – 2013 odbyła studia doktoranckie w specjalności biologia medyczna na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum.

W latach 2013 – 2016 Habilitantka zatrudniona była na stanowisku asystenta, a od roku 2016 – adiunkta w Zakładzie Biochemii Farmaceutycznej Wydziału Farmaceutycznego UJCM.

Dnia 16.04.2015 roku uzyskała stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej również na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, na podstawie rozprawy „Czynniki regulujące transformację fibroblastów oskrzelowych w miofibroblasty u chorych na astmę”, wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. Marka Sanaka (Promotor); Promotorem pomocniczym pracy była dr hab. Marta Michalik.

Ocena osiągnięcia naukowego będącego przedmiotem postępowania habilitacyjnego

Podstawę osiągnięcia habilitacyjnego pani doktor Katarzyny Wójcik-Pszczółki stanowi cykl sześciu powiązanych ze sobą tematycznie publikacji, opublikowanych w latach 2019-2023 - a więc po uzyskaniu przez Habilitantkę stopnia doktora. Sumaryczny współczynnik oddziaływania (IF) prac stanowiących osiągnięcie habilitacyjne wynosi 29,883 (650 pkt wg

MEiN). Wszystkie publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego zostały wydane w czasopismach z bazy *Journal Citation Reports (JCR)*. Publikacje wchodzące w skład cyklu są wieloautorskie; we wszystkich publikacjach Habilitantka jest pierwszą autorką i autorką korespondencyjną. Udział Habilitantki w publikacjach, zgodnie z oświadczeniami, był wiodący i polegał na przygotowaniu koncepcji badań, zaprojektowaniu i nadzorowaniu eksperymentów, przeprowadzeniu części doświadczeń, analizie i interpretacji wyników, analizie statystycznej wyników, współudziale w redagowaniu manuskryptu i korespondencji z redakcją.

Tematyka badań naukowych opisanych w cyklu publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wpisuje się w poszukiwania nowych strategii leczenia astmy oskrzelowej, w tym stosowania związków o podwójnym działaniu - przeciwzapalnym i przeciwzłótnieniowym. Przykładem związków o takim dwukierunkowym mechanizmie działania są inhibitory fosfodiesteraz (PDEs) - wewnątrzkomórkowych enzymów odpowiedzialnych za hydrolizę wiązań fosfodiesterowych w dwóch wtórnych przekaznikach sygnału, cyklicznym adenozylo-3',5'-monofosforanie (cAMP) i cyklicznym guanozylo-3',5'-monofosforanie (cGMP). W ramach prowadzonych w Katedrze Chemii Farmaceutycznej Wydziału Farmaceutycznego UJCM poszukiwań nowych związków o aktywności przeciwzapalnej otrzymano pochodne 1,3-dimetylo-3,7-dihydro-1*H*-puryno-2,6-dionu z różnymi podstawnikami wprowadzonymi w pozycjach 7 i 8 głównego układu. Badania przesiewowe wykazały, że aktywność 7,8-dipodstawionych pochodnych 1,3-dimetylo-3,7-dihydro-1*H*-puryno-2,6-dionu jako inhibitorów PDE4/7 jest o wiele wyższa w porównaniu z aktywnością np. nieselektywnego inhibitora PDE – teofiliny. Przeprowadzone badania pozwoliły na uzyskanie wśród pochodnych z ugrupowaniem hydrazydowym lub amidowym w pozycji 7 układu puryno-2,6-dionu silnych, dualnych inhibitorów PDE4/7.

W badaniach stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego Habilitantki, wpisujących się w poszukiwania nowych leków przeciwastmatycznych działających zarówno na proces zapalny jak i przebudowę dróg oddechowych, postanowiono określić wpływ wybranych 7,8-dipodstawionych pochodnych 1,3-dimetylo-3,7-dihydro-1*H*-puryno-2,6-dionu na różne procesy komórkowe związane z przebudową drzewa oskrzelowego w astmie, a także zweryfikować działanie najaktywniejszych związków w zwierzęcym modelu astmy *in vivo*. Dla dwóch najaktywniejszych 7,8-dipodstawionych pochodnych 1,3-dimetylo-3,7-dihydro-1*H*-puryno-2,6-dionu przeprowadzono:

- badania bezpieczeństwa działania oraz wybranych parametrów ADMET w warunkach *in vitro*,
- zweryfikowano aktywność przeciwzapalną i przeciwzłótnieniową w modelu przewlekłej astmy indukowanej alergenem *in vivo*, z uwzględnieniem wziewnej aplikacji badanych inhibitorów pan-PDE,

- porównano ich aktywność farmakologiczną z deksametazonem, lekiem należącym do grupy glikokortykosteroidów,
- określono oddziaływania na wewnątrzkomórkowy szlak sygnalizacyjny TGF- β przez białka Smad w modelu przewlekłej astmy indukowanej alergenem *in vivo*.

Uzyskane wyniki badań stanowiących podstawę osiągnięcia habilitacyjnego (które trudno w pełni zaprezentować w krótkiej formie recenzji) dostarczyły dowodów wskazujących na liczne korzyści płynące z potencjalnego zastosowania w terapii inhibitorów pan-PDE, a szczególnie ich wziewnej aplikacji. Wykazały również, że wybrane 7,8-dipodstawione pochodne 1,3-dimetylo-3,7-dihydro-1*H*-puryno-2,6-dionu jako związki oddziałujące zarówno na stan zapalny jak i remodeling dróg oddechowych stanowią obiecujące struktury wiodące w dalszych poszukiwaniach nowych leków przeciwastmatycznych.

W mojej ocenie tematyka badań podjętych przez Habilitantkę, dotyczących możliwości przeciwdziałania przebudowie drzewa oskrzelowego w astmie i dostarczających dowodów wskazujących na liczne korzyści płynące z potencjalnego zastosowania w terapii inhibitorów pan-PDE jest jak najbardziej aktualna i uzasadniona. Wyniki stanowiące podstawę cyklu 6 powiązanych tematycznie artykułów naukowych, stanowiących zgodnie z art. 219 ust. 1. pkt 2b Ustawy osiągnięcie naukowe, mają w mojej ocenie znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauk farmaceutycznych.

Charakterystyka całkowitego dorobku naukowego Habilitantki

Dorobek naukowy pani dr Katarzyny Wójcik-Pszczółka w momencie składania dokumentacji (maj 2023) obejmował, łącznie z 6 publikacjami wchodzącymi w skład osiągnięcia habilitacyjnego, 40 publikacji w tym:

- 29 pełnotekstowych prac oryginalnych oraz 6 prac poglądowych w czasopismach mających ustalony współczynnik oddziaływania IF
- 2 pełnotekstowe prace oryginalne oraz 3 prace poglądowe w czasopismach nie mających ustalonego współczynnika oddziaływania IF

Łączny współczynnik wpływu (IF) publikacji Habilitantki wynosił 122,572 (liczba punktów Ministerstwa – 2159), w tym dorobek z okresu przed uzyskaniem stopnia doktora obejmuje publikacje o IF=16,585, a z okresu po uzyskaniu stopnia doktora IF=105,987. Widoczny jest więc znaczący wzrost dorobku naukowego po uzyskaniu przez Habilitantkę doktoratu.

Liczba cytowań (bez autocytowań) dla publikacji Habilitantki wynosi: wg *Web of Science Core Collection* - 539, Indeks Hirscha wynosi 15. Autorka publikuje wyniki swoich badań w czasopismach o wysokich współczynnikach cytowań, o zasięgu międzynarodowym.

Do dorobku dr Katarzyny Wójcik-Pszczółka należy również 105 streszczeń konferencyjnych, w tym 8 prezentacji ustnych. Znacząca większość streszczeń konferencyjnych dotyczy okresu po uzyskaniu stopnia doktora. Kilkanaście streszczeń konferencyjnych zostało opublikowanych w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. Habilitantka wygłosiła również 2 referaty naukowe dotyczące prowadzonych przez siebie badań na zagranicznych Uniwersytetach.

Pani dr Katarzyna Wójcik-Pszczółka ma znaczące doświadczenie w realizacji projektów badawczych. Kierowała dwoma projektami finansowanymi na drodze konkursu krajowego (przez Narodowe Centrum Nauki): projektem MINIATURA 1 oraz projektem OPUS 14 (2017/27/B/NZ7/01633). Była też wykonawcą 7 projektów finansowanych na drodze konkursu krajowego - przed doktoratem projektu N N301050236 finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, a po doktoracie 6 projektów finansowanych przez NCN: SONATA 11 (2016/21/D/NZ7/01546), OPUS 11 (2016/21/B/NZ7/01756), OPUS 13 (2017/25/B/NZ7/01048), OPUS 15 (2018/29/B/NZ7/00285), OPUS 19 (2020/37/B/NZ7/02546), LIDER XI (LIDER/26/0094/L-11/19/NCBR/2020).

Habilitantka brała również udział w realizacji 5 projektów finansowanych przez Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, pełniąc w nich rolę Kierownika projektu.

W dorobku Habilitantki jest też udział w 4 projektach realizowanych we współpracy z sektorem gospodarczym. O aplikacyjności badań prowadzonych przez panią dr Katarzynę Wójcik-Pszczółka świadczy również zgłoszenie patentowe, którego jest współautorką.

Pani dr Katarzyna Wójcik-Pszczółka odbyła 5 staży naukowych: przed doktoratem w okresie 29.06.2009 – 17.08.2009 staż w Zakładzie Transplantologii Katedry Immunologii Klinicznej i Transplantologii UJCM w Krakowie i w lipcu 2010 - w Zakładzie Genetyki Instytutu Biochemii i Biofizyki PAN w Warszawie; po doktoracie, w okresie 31.03.2016 – 09.04.2016 staż w Department of Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, Faculty of Pharmacy, University of Ljubljana, Słowenia, w okresie 21.04.2017 – 25.04.2017 staż w Department of Pharmaceutical Technology, University of Regensburg, Niemcy, oraz w okresie 01.09.2017 – 30.09.2017 staż w Department of Molecular Pharmacology, University of Groningen, Groningen, Holandia

Habilitantka była recenzentem 36 recenzji przygotowanych dla międzynarodowych czasopism naukowych.

Badania w które zaangażowana była (i jest aktualnie) Habilitantka prowadzone były we współpracy z zagranicznymi i krajowymi ośrodkami badawczymi, w tym z Department of Molecular Pharmacology, University of Groningen, Holandia, Zespołem Biofizyki Molekularnej i Bioenergetyki Wydziału Fizyki i Informatyki Stosowanej, Akademia Górniczo-Hutnicza, Kraków i Zakładem Genetyki Instytutu Biochemii i Biofizyki Polskiej Akademii Nauk, Warszawa.

Oceniając dorobek naukowy Habilitantki należy zwrócić uwagę na fakt, że dotyczy on w znaczącej większości okresu po uzyskaniu stopnia doktora. Badania są szerokie i prowadzone we współpracy z krajowymi i zagranicznymi ośrodkami. Habilitantka posiada doświadczenie w kierowaniu projektami badawczymi, oraz w roli wykonawcy projektów.

Poza badaniami wchodzącymi w zakres osiągnięcia habilitacyjnego, pani Doktor prowadziła/prowodzi badania naukowe dotyczące wpływu czynników regulujących fenotypowe różnicowanie fibroblastów w miofibroblasty w astmie oskrzelowej, bezpieczeństwa nowych kandydatów na leki, oraz udziału kanału TRPA1 w chorobach zwłóknieniowych płuc.

Podsumowując stwierdzam, że pod względem parametrycznym dorobek naukowy pani dr Katarzyny Wójcik-Pszczółka jest bardzo znaczny, a wyniki badań mają znaczący wpływ na rozwój dyscypliny nauk farmaceutycznych, co upoważnia ją do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego tej dyscyplinie. Habilitantka wykazuje się również istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej jednostce naukowej, w tym jednostce zagranicznej.

Krótką informacją o innych rodzajach aktywności Habilitantki w tym działalności dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzująca naukę

Ocena wymienionych w powyższym podtytule aktywności Habilitantki, zgodnie z Ustawą z dnia 20 lipca 2018 *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* nie powinna mieć wpływu na ocenę, czy zostały spełnione wymogi merytoryczne i formalne stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego. Niemniej przedstawię je w niniejszej recenzji w skróconej formie w celu podkreślenia zaangażowania Habilitantki w różne formy działalności Uczelni oraz szeroko pojętego środowiska naukowego.

Habilitantka była promotorem 4 prac magisterskich na kierunku Farmacja i 5 prac magisterskich na kierunku Kosmetologia. Pełni również funkcję promotora pomocniczego pracy doktorskiej.

W swojej karierze na Uczelni prowadziła m. innymi zajęcia:

- ze studentami Wydziału Farmaceutycznego, kierunków Farmacja Kosmetologia, Drug Discovery and Development oraz w Studium Kształcenia Podyplomowego Wydziału Farmaceutycznego, UJCM z przedmiotów: *Biochemia, Biotechnologia w kosmetologii, Biochemia ogólna i medyczna, Biology in Pharmaceutical Sciences, Najnowsze technologie komórkowe w badaniach nad lekiem, Biomedycyna i inżynieria tkankowa w kosmetologii,*
- ze studentami Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ z przedmiotów *Biologia komórki i Praktikum z biologii komórki,*
- ze studentami Wydziału Lekarskiego UJCM z przedmiotu *Genetyka.*

Była też uczestnikiem programu *Erasmus+ staff mobility for teaching* i brała udział w kształceniu studentów uczelni zagranicznych. W trakcie pobytu w Uniwersytecie Lublańskim oraz w Uniwersytecie w Ratyzbonie realizowała również zajęcia ze studentami i doktorantami.

Habilitationka jest zainteresowana podnoszeniem swoich kwalifikacji - była uczestniczką licznych kursów i szkoleń.

Jeżeli chodzi o popularyzację nauki, to Habilitationka brała udział m. innymi w Festiwalu Nauki, Dniach Otwartych Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ, organizacji warsztatów pt. „Skąd się biorą leki”, zorganizowanych przez Sekcję ds. projektów promocyjnych UJ, w materiale telewizyjnym *Jak odkrywać nowe leki?* Jest współautorką kilku prac o charakterze popularnonaukowym.

Konkluzja

Przedstawiona powyżej analiza osiągnięcia habilitacyjnego pani dr Katarzyny Wójcik-Pszczółka, jak również analiza jej całkowitego dorobku naukowego w mojej opinii wykazuje, że jest ona naukowcem samodzielnym, o dużej wiedzy, posiadającym znaczące doświadczenie z zakresu badań podstawowych i aplikacyjnych, zdolnym do podejmowania i rozwijania współpracy z innymi jednostkami naukowymi, wykazującym dużą znajomość problematyki dotyczącej mechanizmów działania i rozwoju potencjalnych innowacyjnych środków leczniczych do stosowania w terapii astmy oskrzelowej.

Habilitationka bardzo istotnie powiększyła dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia doktora; większość jej publikacji i doniesień konferencyjnych pochodzi z tego okresu. Istotne jest również, że cykl publikacji stanowiący osiągnięcie habilitacyjne to pozycje w czasopismach liczących się w światowym piśmiennictwie naukowym.

Można zdecydowanie stwierdzić, że wyniki oryginalnych prac badawczych, wchodzących w skład osiągnięcia naukowego będącego przedmiotem postępowania habilitacyjnego, świadczą o dojrzałości naukowej Habilitationki i stanowią znaczący wkład w rozwój dyscypliny nauk farmaceutycznych.

W mojej ocenie przedstawione przez panią doktor Katarzynę Wójcik-Pszczółka osiągnięcie naukowe pt. *„Aktywność przeciwzapalna i przeciwzwłóknieniowa nowych inhibitorów fosfodiesteraz z grupy pochodnych puryno-2,6-dionu o potencjalnym zastosowaniu w terapii astmy oskrzelowej”* będące cyklem 6 powiązanych tematycznie artykułów oryginalnych opublikowanych w czasopismach naukowych, które w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie były ujęte 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 osiągnięcia Kandydatki spełniają warunki określone w art. 219 ust.1 pkt 2 ww. Ustawy.

Habilitantka wykazuje się również istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej jednostce naukowej, w tym jednostce zagranicznej, spełniając warunki określone w art. 219 ust.1 pkt 3 ww. Ustawy.

Na tej podstawie przedstawiam wniosek do Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne UJ o dopuszczenie pani dr Katarzyny Wójcik-Pszczółą do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Warszawa 12 grudnia 2023

Prof. dr hab. n. farm. Jadwiga Turło

Katedra i Zakład Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1,
02-097 Warszawa
tel. (22) 57 20 647, 57 20 638
e-mail: tsl@wum.edu.pl
jadwiga.turlo@wum.edu.pl