

Zakład Fizjologii Oddychania

Dr hab. Katarzyna Kaczyńska, prof. Instytutu – Kierownik

Tel: (48 22) 6086520

e-mail: kkaczynska@imdik.pan.pl

Warszawa, 08.12.2023

RECENZJA

osiągnięcia naukowego zatytułowanego „**Aktywność przeciwzapalna i przeciwzwłóknieniowa nowych inhibitorów fosfodiesteraz z grupy pochodnych puryno-2,6-dionu o potencjalnym zastosowaniu w terapii astmy oskrzelowej**” oraz ocena pozostałych osiągnięć naukowych stanowiących znaczny wkład w rozwój dyscypliny w związku z postępowaniem w sprawie nadania **Pani dr Katarzynie Wójcik-Pszczole** stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki farmaceutyczne

1. Dane osobowe, rozwój naukowy i zawodowy.

Pani dr Katarzyna Wójcik-Pszczola ukończyła studia na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Jagiellońskiego w 2009r. W 2015 r. obroniła rozprawę doktorską o tytule: „Czynniki regulujące transformację fibroblastów oskrzelowych w miofibroblasty u chorych na astmę” na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie, uzyskując stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie biologia medyczna. Od 2013 r. do chwili obecnej jest pracownikiem naukowym w Zakładzie Biochemii Farmaceutycznej Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie, zatrudnionym najpierw na stanowisku asystenta, a od 2016r. adiunkta. W trakcie zatrudnienia odbyła miesięczny staż naukowo-szkoleniowy w Department of Molecular Pharmacology, University of Groningen, Groningen, Holandia.

Pani dr Katarzyna Wójcik-Pszczola jest współautorką 46 publikacji o sumarycznym IF=152.255, cytowanych 599 razy, Indeks Hirscha 15. Była kierownikiem 9 projektów badawczych (2 finansowane ze źródeł zewnętrznych), w 9 innych uczestniczyła jako wykonawca.

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

2.1. Ocena cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych pt. „Aktywność przeciwzapalna i przeciwzwłóknieniowa nowych inhibitorów

fosfodiesteraz z grupy pochodnych puryno-2,6-dionu o potencjalnym zastosowaniu w terapii astmy oskrzelowej”.

W skład osiągnięcia naukowego weszło 6 oryginalnych spójnych tematycznie prac, opublikowanych w czasopismach posiadających dobry i bardzo dobry współczynnik wpływu IF. Należy podkreślić, że we wszystkich pracach Habilitantka jest autorem zarówno pierwszym jak i korespondencyjnym. Biorąc pod uwagę również opis jej wkładu w publikacje, oświadczenia współautorów oraz fakt uzyskania finansowania dla opisanych badań (dwa granty NCN: Miniatura i Opus) wiodący udział Habilitantki nie budzi żadnych wątpliwości. Zdobyć zewnętrznego finansowania na budowanie zespołu i realizację własnych pomysłów Habilitantka potwierdziła umiejętności świadczące o jej dużej samodzielności naukowej.

Cykl przedstawionych prac dotyczy poszukiwania związków o podwójnym, przeciwzapalnym i przeciwzwłóknieniowym działaniu do potencjalnego zastosowania w terapii astmy. Podjęty przez Habilitantkę problem jest niezwykle ważny i aktualny, ponieważ w terapii astmy stosuje się przede wszystkim leki przeciwzapalne i rozszerzające oskrzela, brakuje natomiast leczenia, które ograniczałoby zmiany strukturalne zachodzące w ścianie dróg oddechowych i ich remodeling. Zainteresowanie Habilitantki skupiło się na związkach z grupy inhibitorów fosfodiesteraz (PDE), projektowanych w Katedrze Chemii Farmaceutycznej. Habilitantka wybrała do badań kilka 7,8-dipodstawionych pochodnych 1,3-dimetylo-3,7-dihydro-1*H*-puryno-2,6-dionu, które miały zdolność hamowania kilku izoform PDE, i badała ich wpływ na różne procesy komórkowe, związane z przebudową drzewa oskrzelowego w astmie.

Habilitantka najpierw w starannie przemyślany sposób wyselekcjonowała związki o najkorzystniejszej aktywności, poddając je następnie, z zastosowaniem bogatej metodologii badawczej, dalszym badaniom, nie tylko *in vitro*, ale także *in vivo*, włącznie z porównaniem ich działania do związków referencyjnych.

Niewątpliwie osiągnięcie naukowe zaprezentowane w przedstawionym cyklu prac stanowi znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki farmaceutycznej.

Wśród najważniejszych osiągnięć Habilitantki należy wymienić:

- Wykazanie, że 7,8-dipodstawione pochodne puryno-2,6-dionu (inhibitory pan-PDE), posiadają bardzo dobrą aktywność przeciwzapalną i przeciwzwłóknieniową w badaniach na komórkach dróg oddechowych takich jak: mięśnie gładkie, fibroblasty płucne, komórki nabłonka pęcherzyków płucnych typu II, komórki nabłonka oskrzeli pochodzących od astmatyków oraz w mysim modelu przewlekłej astmy alergicznej. W badaniach *in vivo* potwierdzono skuteczność wziewnej drogi podania inhibitorów umożliwiające bezpośrednie działanie inhibitorów pan-PDE w tkance docelowej i jednocześnie ograniczające efekty ogólnoustrojowe.

- Potwierdzenie profilu bezpieczeństwa *in vitro* oraz korzystnego profilu farmakokinetycznego po podaniu dootrzewnowym wybranych inhibitorów;
- Wykazanie, że za właściwości przeciwzwłóknieniowe wybranych inhibitorów z grupy 7,8-dipodstawionych pochodnych 1,3-dimetylo-3,7-dihydro-1*H*-puryno-2,6-dionu, odpowiada hamowanie szlaku sygnalizacji TGF- β poprzez białka Smad, co wskazuje obiecujący cel dla potencjalnych terapii przeciwzwłóknieniowych.

Podsumowując, odkrycie powyższych zjawisk stanowi oryginalne osiągnięcie naukowe o charakterze nie tylko poznawczym, wskazującym interesujący kierunek w poszukiwaniu leków przeciwastmatycznych, ale także aplikacyjnym. Przebadane związki wydają się być dobrymi kandydatami do stosowania w terapii astmy o działaniu nie tylko przeciwzapalnym, ale również ograniczającym remodeling dróg oddechowych.

2.2. Ocena pozostałych osiągnięć naukowych.

Pozostałe osiągnięcia naukowe Habilitantki również oceniam wysoko. Habilitantka prowadziła badania nad procesem fenotypowego różnicowania się fibroblastów w miofibroblasty (FMT) w ramach których dowiodła jako pierwsza, że fibroblasty oskrzelowe pochodzące od pacjentów z astmą oskrzelową wykazują silną ekspresję i wydzielanie czynnika wzrostowego tkanki łącznej (CTGF) pod wpływem pro-zwłóknieniowego TGF- β oraz, że sumujące się działanie obu tych czynników nasila proces FMT w komórkach pobranych od astmatyków. Odkrycie to, wskazujące na nowe punkty uchwytu dla potencjalnych terapii wpływających na proces przebudowy dróg oddechowych w przebiegu astmy, zostało opublikowane w dwóch pracach oryginalnych. W obu Habilitantka jest autorem pierwszym.

Habilitantka konsekwentnie zajmuje się samym procesem FMT oraz poszukiwaniem substancji mogących ten proces ograniczać. Prowadząc badania w komórkach pochodzących od astmatyków potwierdziła skuteczność w hamowaniu FMT przez lowastatynę, apigeninę, sole litu, i należące do metyloksantyn teofilinę, pentoksyfilinę i lizofilinę. Wyniki zostały opublikowane w sześciu oryginalnych publikacjach.

Kolejnym, choć nie ostatnim aspektem jej pracy naukowo-badawczej jest udział w badaniach bezpieczeństwa nowo syntetyzowanych kandydatów na leki czy też potencjalnych składników nowych preparatów kosmetycznych w warunkach *in vitro*, w różnych typach komórek. Badania te przyczyniły się do wyselekcjonowania optymalnych pod kątem bezpieczeństwa i stabilności metabolicznej struktur do dalszych badań, stały się także podstawą licznych publikacji, który Habilitantka jest współautorem.

Podsumowując, Habilitantka wykazuje się dużą aktywnością naukową czego rezultatem jest istotnie zwiększony dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia doktora. Należy także podkreślić jej dużą samodzielność w uzyskiwaniu finansowania swoich pomysłów naukowych ze źródeł zewnętrznych. Dodatkowym atutem jest zaangażowanie w kierowanie i realizację projektów we współpracy z otoczeniem gospodarczym.

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

Habilitantka odbyła miesięczny staż w Zakładzie Genetyki Instytutu Biochemii i Biofizyki, Polskiej Akademii Nauk w Warszawie w 2010 r., mający na celu opanowanie technik biologii molekularnej, które zostały wykorzystane w prowadzonych przez nią badaniach. Od czerwca 2010 do lipca 2011 roku, Habilitantka brała udział w prowadzeniu badań dotyczących właściwości nanomechanicznych fibroblastów oskrzelowych pochodzących od pacjentów z astmą oskrzelową oraz zajmujących się wpływem wybranych saponin triterpenowych na elastyczność i potencjał inwazyjny komórek ludzkiego raka prostaty w Zespole Biofizyki Molekularnej i Bioenergetyki, na Wydziale Fizyki i Informatyki Stosowanej AGH.

Dr Katarzyna Wójcik-Pszczółka odbyła również miesięczny, zagraniczny staż naukowo-badawczy w Department of Molecular Pharmacology, University of Groningen, w Holandii w 2017 r., na który uzyskała stypendium Europejskiego towarzystwa Oddechowego - Short Term Research Fellowship. Celem realizowanego projektu badawczego było badanie wpływu dualnych inhibitorów PDE3/4 na funkcje komórek mięśni gładkich dróg oddechowych w astmie oskrzelowej, a uzyskane wyniki weszły w skład publikacji H1, wchodzącej w skład osiągnięcia. Niewątpliwie wszystkie staże przyczyniły się nie tylko do rozwoju warsztatu badawczego Habilitantki, który konsekwentnie wykorzystywała realizując kolejne zadania badawcze, ale także do jej rozwoju naukowego. Brakuje w jej dorobku długiego stażu podoktorskiego, natomiast dwa ostatnie które odbyła pozwoliły jej na nawiązanie wieloletniej współpracy naukowej, co zostało potwierdzone licznymi artykułami we współautorstwie z jednostkami, w których prowadziła badania. Uznają zatem, że Dr Katarzyna Wójcik-Pszczółka wykazała się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej instytucji naukowej, w tym jednej zagranicznej.

4. Ocena, działalności dydaktycznej, popularyzatorskiej i organizacyjnej

Dr Katarzyna Wójcik-Pszczółka posiada wieloletni dorobek dydaktyczny. Zaangażowała się w prowadzenie zajęć dydaktycznych już w trakcie studiów doktoranckich na Wydziale Lekarskim UJCM, i tę działalność kontynuowała po zatrudnieniu w Zakładzie Biochemii Farmaceutycznej. Prowadziła zajęcia dydaktyczne dla studentów kierunku farmacja, kosmetologia, biologia, biotechnologia i biochemia i dla kierunku lekarskiego z biochemii, biologii komórki, genetyki, biotechnologii itp. W ramach dotychczasowej pracy naukowo-dydaktycznej była promotorem 4 prac magisterskich na kierunku farmacja i 5 prac magisterskich na kierunku kosmetologia.

W latach 2017-2018 była uczestnikiem programu Erasmus+ staff mobility for teaching, który zapewnił jej udział w kształceniu studentów uczelni zagranicznych. Sprawowała również opiekę nad studentami realizującymi projekty naukowe, prace magisterskie, stypendia, staże w Zakładzie Biologii Komórki, Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ i w Zakładzie Biochemii Farmaceutycznej,

W zakresie działalności organizacyjnej Habilitantka przez wiele lat współorganizowała i koordynowała Małopolską Noc Naukowców, najpierw na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ, a następnie na Wydziale Farmaceutycznym UJ CM. Była również członkiem komitetów organizacyjnych kilku krajowych konferencji. Nieobca jest jej również popularyzacja nauki. Jest ona m.in. autorką kilku prac o charakterze popularnonaukowym, brała udział w Festiwalu Nauki, w materiale telewizyjnym pt. "Jak odkrywać nowe leki?", promującym nowy kierunek studiów prowadzonych na Wydziale Farmaceutycznym UJCM – Drug Discovery and Development.

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

5. Wniosek końcowy

Dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny doktor Katarzyny Wójcik-Pszczółki 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. „Aktywność przeciwzapalna i przeciwzwłóknieniowa nowych inhibitorów fosfodiesteraz z grupy pochodnych puryno-2,6-dionu o potencjalnym zastosowaniu w terapii astmy oskrzelowej” zostały opublikowane w czasopiśmie naukowym ujętym 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 Katarzyny Wójcik-Pszczóły do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Warszawa, dn. 08.12.2023r.

Dr hab. n. med. Katarzyna Kaczyńska