Śląski Uniwersytet
Medyczny w Katowicach

Katowice / 14-02-2018

RECENZJA

w postępowaniu habilitacyjnym

Pani doktor nauk medycznych Katarzyny Gach-Janczak

ubiegającej się o stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna na podstawie osiągnięcia naukowego zatytułowanego:

„Ocena aktywności przeciwnowotworowej nowych syntetycznych związków heterocyklicznych o budowie opartej na związkach naturalnych"

przedstawionego za pomocą ośmiu publikacji.

Recenzja sporządzona na mocy decyzji Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułów, która w dniu 15 stycznia 2018 r. powołała mnie na recenzenta.

Klinika
Chorób Wewnętrznych
i Farmakologii Klinicznej
Katedry Farmakologii

40-752 Katowice,
ul. Medyków 18
www.sum.edu.pl

KIEROWNIK KATEDRY i KLINIKI
prof. Bogusław Okopień
bokopien@sum.edu.pl

SEKRETARIAT KATEDRY
tel.: +48 32 252 39 02
fax: +48 32 288 85 32
farmklin@sum.edu.pl.pl

SEKRETARIAT KLINIKI
tel.: +48 32 789 43 40
fax: +48 32 789 43 43
kfa3@uck.katowice.pl

I. Sylwetka Habilitantki

Pani Katarzyna Gach-Janczak ukończyła studia na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w 2005 roku. Dyplom magistra farmacji z wyróżnieniem uzyskała po obronie pracy *„Ekspresja genu MDR1 w przewlekłej białaczce limfatycznej"*.

Rozwój zawodowy Kandydatki jest praktycznie od samego początku związany z Uniwersytetem Medycznym w Łodzi. I tak w latach 2008 – 2010 pracowała w Katedrze Chemii i Biochemii Medycznej, a od 2010 roku po dzień dzisiejszy pracuje jako adiunkt w Zakładzie Chemii Biomolekularnej Międzywydziałowej Katedry Chemii i Biochemii Medycznej UM w Łodzi.

HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Stopień doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej uzyskała w 2010 roku broniąc rozprawę zatytułowaną: *„Synteza nowych analogów morficeptyny oraz badanie ich właściwości przeciwbólowych oraz wpływu na system opioidowy w wybranych nowotworowych liniach komórkowych"* przygotowaną pod opieką Pani Profesor Anny Janeckiej. Dysertacja ta została uhonorowana dyplomem doktorskim z wyróżnieniem Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, a także została wyróżniona w 2011 roku Nagrodą Prezesa Rady Ministrów za rozprawę doktorską. Badania rozpoczęte w czasie realizacji doktoratu doczekały się kontynuacji w latach 2015 – 2017 w ramach projektu sponsorowanego przez Naukową Fundację Polpharmy.

II. Ocena osiągnięcia naukowego [o którym mowa w art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym, oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2003 r. nr 65, poz. 595 z późn. zm.)]
pt.: ***„Ocena aktywności przeciwnowotworowej nowych syntetycznych związków heterocyklicznych o budowie opartej na związkach naturalnych"***

1. Ocena merytoryczna osiągnięcia

Optymalizacja chemioterapii nowotworów to ważki problem farmakoterapii populacyjnej. Habilitantka szczególną uwagę zwróciła na związki pochodzenia roślinnego. Modyfikacje chemiczne budowy takich związków mogą prowadzić do powstania aktywnych analogów, które mogą nawet górować parametrami farmakokinetyczno-farmakodynamicznymi nad naturalnym wzorcem.

W wytypowanych do osiągnięcia pracach wykazano, że takie analogi z wiązaniem egzo-metylenowym są bardziej cytotoksyczne od pierwowzorów. Ponadto Autorka dowiodła, że syntetyzowane metylenolaktony uwrażliwiają komórki raka piersi na 5-fluorouracyl (5-FU) i oksaliplatynę, a także wzmagają promienioczułość komórek raka wątroby. Pani doktor Gach-Janczak badała z powodzeniem wpływ α-metyleno-δ-laktonów na ekspresję genów kodujących syntezę białek w komórkach raka piersi. Kandydatka opisała istotne efekty działania fosforylonaftofurano-4,9-dionów na komórki białaczkowe i komórki raka piersi. Zdefiniowała mechanizmy determinujące aktywność przeciwnowotworową i co ważne stwierdziła fakt mniejszej toksyczności w kierunku komórek prawidłowego utkania narządowego.

Osiągnięcie naukowe Habilitantki jest zatem oryginalnym i nowatorskim dokonaniem w obszarze farmakologii substancji możliwych do wykorzystania w leczeniu chorób nowotworowych.

2. Ocena formalna osiągnięcia

Łączna wartość bibliometryczna cyklu napisanych przez Autorkę publikacji wynosi 22,5 punktów IF. Na osiągnięcie składa się pięć prac oryginalnych powiązanych problemowo oraz trzy publikacje poglądowe. Zostały one opublikowane w latach 2014-2016 w Tumor Biol., Eur. J. Med. Chem, Chem. Biol. Drug Des., Chem. Biol. Interact., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., Mini Rev. Med. Chem. W sześciu publikacjach Habilitantka jest pierwszym autorem, a w dwóch trzecim. Określono udział pozostałych autorów w przeprowadzeniu i przygotowaniu do druku tych prac. Współautorzy wyrazili zgodę na użycie zawartych w nich wyników w postępowaniu habilitacyjnym.

Wspomniana dokumentacja jednoznacznie wskazuje, że udział Pani doktor Gach-Janczak w przygotowaniu koncepcji badań, ich przeprowadzeniu oraz sporządzeniu manuskryptu do druku był zwykle przeważający.

W pierwszej z cyklu publikacji Autorka zgłębiła problem cytotoksyczności α-metyleno-γ-laktonów względem komórek raka piersi (MCF-7). Opisała molekularne mechanizmy działania tych substancji i synergię wpływu toksycznego z 5-FU i oksaliplatyną. Ponadto potwierdziła zwiększenie wrażliwości komórek raka na ww. chemioterapeutyki (Chem. Biol. Drug Des. 2015).

Z kolei w drugiej pracy zastosowała nowe syntetyczne α-metyleno-δ-laktony w połączeniu z 5-FU, taksolem i oksaliplatyną. Partenolid, naturalny α-metyleno-γ-lakton był związkiem referencyjnym. W komórkach MCF-7 oceniono indukcję apoptozy i generowanie uszkodzeń DNA, a także proliferację tych komórek. Okazało się, że syntetyczne analogi nie nasilały efektów taksolu, ale wzmacniały działanie 5-FU i oksaliplatyny (Tumor Biology 2015).

Publikacja trzecia oparta została o wcześniejsze badania z 2006 i 2013 roku na komórkach raka piersi i komórkach białaczkowych. Tym razem wykorzystano model ludzkiego raka wątroby HepG2 i nowe syntetyczne α-metyleno-γ-laktony. Kandydatka wykazała cytotoksyczność, generację ROS, zaburzenia potencjału mitochondrium oraz indukcję apoptozy. Udowodniła ponadto, że badane związki nasilają wrażliwość komórek HepG2 na promieniowanie jonizujące (4Gy). (Chem Biol Interact. 2016).

Czwartym elementem osiągnięcia okazało się potwierdzenie zmian w ekspresji ośmiu białek w komórkach raka piersi pod wpływem syntetycznych δ-laktonów. Badany związek opisywano już w Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. w 2013 roku pod względem hamowania przerzutowania komórek nowotworowych poprzez zmniejszenie wydzielania enzymów odpowiedzialnych za degradację macierzy zewnątrzkomórkowej. W omawianej pracy Habilitantka prześledziła funkcje wspomnianych ośmiu białek w aspekcie kontroli struktury, integralności oraz sygnalizacji komórkowej. Umiejętnie wykorzystała dwuwymiarową różnicową elektroforezę żelową dla oceny ekspresji, a następnie spektrometrię mas dla identyfikacji (Chem. Biol. Drug Des. 2014).

Cykl oryginalnych publikacji osiągnięcia zamyka praca dotycząca modyfikacji budowy utamycyny B. Współpracujący z Badaczką chemicy otrzymali nowe związki heterocykliczne zawierające grupę fosfonianową zamiast karboksylowej w pozycji 3. Kandydatka badała ich cytotoksyczność na komórkach dwóch linii białaczkowych (HL-60 i NALM-6) oraz na komórkach raka piersi MCF-7. Najbardziej aktywny związek oceniono później w aspekcie molekularnych mechanizmów działania (Eur. J. Med. Chem. 2016).

Osiągnięcie uzupełniają trzy prace poglądowe. W pierwszej Autorka podsumowała główne mechanizmy i ścieżki sygnałowe odgrywające rolę w przeciwbiałaczkowym działaniu α-metyleno-γ-laktonów. Zwracała również uwagę na modyfikacje budowy poprawiające np. biodostępność co może sprzyjać ich wykorzystaniu w terapii.

Następnie Habilitantka przedyskutowała zagadnienia indukcji stresu oksydacyjnego w komórkach nowotworowych. Uwagę skupiła zwłaszcza na laktonach seskwiterpenowych. Podkreśliła różnice we wpływie na komórki prawidłowe i nowotworowe.

Trzecia praca poglądowa porusza problem lekooporności na związki przeciwnowotworowe oraz wykorzystanie synergii przy ich kojarzeniu. Zespół, w którego skład wchodziła Habilitantka skupił się na powszechnie stosowanych chemioterapeutykach oraz partenolidzie, który ma uwrażliwiać komórki na działanie tych leków.

W opinii recenzenta cykl wytypowanych do osiągniecia prac przynosi szereg nowatorskich i cennych wyników dotyczących optymalizacji terapii przeciwnowotworowej. Wskazują one na celowość poszukiwania nowych związków chemicznych i weryfikacji ich mechanizmów działania oraz efektów zastosowania.

Kandydatka sprawnie wykorzystała najnowsze metody analityczne, molekularne i wizualizacyjne dla takich poszukiwań.

III. Omówienie pozostałych dokonań naukowo – badawczych

Analizę bibliometryczną publikacji Pani doktor Katarzyny Gach-Janczak wykonano w Oddziale Bibliografii i Bibliometrii Centrum Informacyjno-Bibliotecznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi dnia 14.03.2017 roku.

Sumaryczny (tzn. łącznie z osiągnięciem) wskaźnik oddziaływania 42 pełnotekstowych prac naukowych to 111,9. Publikacje te były cytowane 401 razy, a po wyłączeniu autocytowań 353 razy. Indeks Hirscha wg bazy WoSCC wynosi 13 (wg bazy Scopus 14 - 450 cytowań). Na konferencjach naukowych Habilitantka przedstawiła 4 doniesienia ustne oraz 18 prezentacji graficznych.

Warto jeszcze zauważyć, że wyłączając osiągnięcie Kandydatka jest współautorem 29 prac oryginalnych (IF=66,4), a w tym na prace gdzie jest Autorem pierwszym przypada IF=16,2.

Oceniony powyżej parametrycznie dorobek jest zbiorem niezwykle zwartym, praktycznie w całości dotyczy on problematyki konstruowania syntetycznych pochodnych i śledzenia mechanizmów ich działania opartych na naturalnych wzorcach. Początkowo pod opieką Pani Prof. Anny Janeckiej Habilitantka badała właściwości biologiczne nowych analogów peptydów opioidowych. Uczestniczyła także w badaniach inhibitorów enzymów proteolitycznych odpowiedzialnych za rozkład endomorfin.

Kontynuacją badań był w sumie półroczny wyjazd do Laboratory for Developmental Physiology, Genomics and Proteomics (Leuven, Belgia) gdzie Kandydatka badała aktywność nowych analogów opioidowych oraz miejsce wiążące endomorfiny na receptorze .μ przy pomocy antysensownych digonukleotydów. Pokłosiem tej aktywności były trzy publikacje w recenzowanych czasopismach.

Przeważającą częścią dorobku Habilitantki były jednak studia nad wpływem opioidów na procesy nowotworowe. W opublikowanych pracach Pani doktor Gach-Janczak opisała lokalizację i ekspresję receptorów opioidowych w kilku ludzkich nowotworowych liniach komórkowych. Oceniła również wpływ niektórych agonistów i antagonistów opioidowych na ekspresję genu receptora .μ w komórkach raka piersi. Ponadto Kandydatka

pracowała w zespołach badających wpływ peptydów opioidowych na procesy apoptozy, migracji i przerzutowania komórek nowotworowych.

Recenzent zauważa, że efektem tej początkowej, ale bardzo dynamicznej pracy naukowej Habilitantki było pięć prac stanowiących podstawy dysertacji doktorskiej.

Po tej obronie pracowała dwa lata w ramach projektu Mobilność Plus w Laboratory of Neuronal and Neuroendocrine Differentation and Communication (Rouen, Francja). Habilitantka badała tam neuropeptydy zaangażowane w rozwój otyłości i chorób neurodegeneracyjnych (endozepiny) w aspekcie wiązania z receptorem metabotropowym oraz produkcji ich form prekursorowych przez astrocyty (Neuroscience 2015). Od 2011 roku w ramach współpracy z Instytutem Chemii Organicznej Politechniki Łódzkiej ocenia cytotoksyczność nowych syntetycznych związków heterocyklicznych na liniach komórkowych raka piersi.

IV. Współpraca naukowa – udział w projektach i grantach badawczych

Habilitantka była i jest kierownikiem sześciu grantów naukowych. Sonata 9 z NCN (2016-2019), Naukowej Fundacji Polpharmy (2015-2017), projekt własny z UM w Łodzi (2014-2016), program Mobilność Plus z MNiSW (2011-2013), projekt własny z UM w Łodzi (2012), program Iuventus Plus z MNiSW (2010-2011). Kandydatka była również współwykonawcą grantów naukowych.

Współpracę krajową i zagraniczną Kandydatki przedstawiono opisując Jej dorobek naukowy. Warto jednak dodać, że oprócz wspomnianych ośrodków belgijskich i francuskich Habilitantka przebywała też łącznie 3 miesiące w Institute of Clinical Sciences, Departament of Surgery (Geteborg, Szwecja).

Dwukrotnie otrzymywała stypendium na działalność naukową z Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej. Pani Doktor była też beneficjentką stypendium habilitacyjnego w ramach programu L`Oreal dla Kobiet i Nauki 2016 oraz stypendium MNiSW dla wybitnego młodego naukowca 2014-2016.

Kilkukrotnie Habilitantka otrzymała nagrody zespołowe pierwszego stopnia JM Rektora UM w Łodzi. W 2009 r. została nagrodzona Zespołową Nagrodą pierwszego stopnia przez Ministra Zdrowia. Jak już pisałem w 2011 r. Prezes Rady Ministrów nagrodził rozprawę doktorską Pani doktor Gach-Janczak.

V. Działalność dydaktyczna

Habilitantka zaangażowana jest w prowadzenie zajęć ze studentami polsko i anglojęzycznymi dla kilku kierunków i Wydziałów Uniwersytetu. Są to seminaria i ćwiczenia laboratoryjne z chemii ogólnej, chemii organicznej, biochemii statycznej, biochemii. Zajęcia w języku angielskim to wprowadzenie do chemii medycznej oraz tematy fakultatywne. Kandydatka była opiekunem studenckich staży wakacyjnych, a także pełniła nadzór nad studentami w czasie realizacji prac magisterskich w trakcie stażu postdoktoranckiego we Francji w latach 2012-2013.

Habilitantka pełni funkcję promotora pomocniczego dwóch prac doktorskich, tj.: „Badanie nowych syntetycznych heterocykli jako potencjalnych związków o działaniu przeciwnowotworowym" oraz „Badanie aktywności przeciwnowotworowej i molekularnych mechanizmów działania nowych syntetycznych pochodnych uracylu i kumaryny".

VI. Wnioski końcowe

Biorąc pod uwagę cykl prac stanowiących podstawę habilitacji Pani doktor Katarzyny Gach-Janczak, a także Jej całkowity dorobek naukowy, z pełnym przekonaniem stwierdzam, że wkład Autorki w rozwój nauk medycznych jest istotny i wystarczający do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego. We wszystkich publikacjach przewija się motyw wpływu modyfikacji budowy chemicznej na aktywność przeciwnowotworową i ważne praktycznie własności farmakologiczne potencjalnych leków i adiuwantów terapii. Jednocześnie pragnę podkreślić, iż równie wysoko oceniam działalność organizacyjną i dydaktyczną Kandydatki, a także Jej zdolność do nawiązywania i prowadzenia współpracy.

Pani Doktor spełnia wymagania zawarte w Ustawie z dnia 14.03.2003 r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595 z późn. zm.) oraz odnoszące się do Habilitanta warunki opisane w Rozporządzeniu MNiSW z dnia 1 września 2011 r. w sprawie kryteriów ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego (Dz. U. nr 196, poz. 1165). Oprócz niezaprzeczalnych walorów poznawczych osiągnięcia i dorobku godne podziwu są umiejętności Habilitantki w pozyskiwaniu środków na badania naukowe.

W pełni popieram wniosek Kandydatki o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych, na co przedkładam Komisji Habilitacyjnej powołanej przez CK 15.01.2018 roku powyższą recenzję.

Jednocześnie rekomenduję Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi dopuszczenie Pani doktor nauk medycznych Katarzyny Gach-Janczak do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

KIEROWNIK
Katedry Ginekologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
prof. dr hab. med. Andrzej Chopin