

Ocena dorobku naukowego, osiągnięcia naukowego oraz działalności dydaktycznej i organizacyjnej Pani dr n. farm. Małgorzaty Kucińskiej, w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk farmaceutycznych, prowadzonym przez Radę Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

1. Biografia

Pani doktor Małgorzata Kucińska jest absolwentką kierunku farmacja na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. W roku 2014 uzyskała stopień doktora nauk farmaceutycznych w specjalności toksykologia na tym samym Wydziale. Pracę doktorską realizowała w Katedrze i Zakładzie Toksykologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, a promotorem tejże rozprawy był prof. dr hab. Marek Murias. Posiadając stopień doktora spełnia podstawowe kryterium, które stawia się osobom ubiegającym się o stopień doktora habilitowanego.

Od września 2014 roku przez rok zatrudniona była na stanowisku samodzielnego referenta naukowo-technicznego w Katedrze i Zakładzie Toksykologii UMP. Od 1 września 2015 roku do dnia dzisiejszego zatrudniona jest na stanowisku adiunkta w tej samej jednostce.

2. Ocena osiągnięcia przedstawionego we wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego.

Habilitantka jako osiągnięcie naukowe wskazała 4 publikacje, w tym 3 prace eksperymentalne oraz jedną pracę przeglądową, opublikowane w latach 2015-2020. We wspomnianych pracach eksperymentalnych [H2-H4] dr Małgorzata Kucińska jest pierwszym autorem. W pracy przeglądowej [H1] jest autorem ostatnim i korespondencyjnym. Łączna punktacja IF osiągnięcia wynosi 13,279 natomiast punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego wynosi 265 punktów, w tym 65 punktów uzyskanych przed końcem roku 2018 oraz 200 punktów od stycznia 2019. Całkowity dorobek naukowy Habilitantki według analizy bibliograficznej przygotowanej przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z dnia 9 października 2020 roku wyrażony wartością współczynnika wpływu wynosi 114,513 pkt. a liczba punktów MNiSW wynosi 1469. Po uzyskaniu stopnia doktora dorobek Habilitantki został powiększony o publikacje w czasopiśmie o łącznym współczynniku wpływu IF równym 97,088.

Według analizy bibliograficznej, stanowiącej załącznik nr 5 do wniosku, prace dr Kucińskiej były cytowane 635 razy (615 razy bez autocytowań) a indeks Hirscha wynosił 13 na dzień 9 października 2020 (wg bazy Web of Science). Są to parametry naukometryczne, które dokumentują wysoką jakość i aktualność prowadzonych przez Habilitantkę badań.

Zarówno z oświadczenia dotyczącego wkładu własnego Habilitantki w prace cyklu habilitacyjnego zawartym w autoreferacie oraz z oświadczeń współautorów (załącznik nr 6 do wniosku) wynika, że w powstaniu każdej pracy Habilitantka miała dominujący udział. Dr Kucińska odpowiedzialna była za opracowanie koncepcji badań i wykonanie większości prac eksperymentalnych. Odgrywała także kluczową rolę w procesie przygotowania manuskryptów, ich redakcji oraz w przygotowaniu odpowiedzi na uwagi recenzentów. Świadczy to o tym, że Habilitantka jest w pełni przygotowana do samodzielnego prowadzenia projektów naukowych, stworzenia i kierowania własnym zespołem badawczym.

Warto podkreślić, że badania będące przedmiotem osiągnięcia habilitacyjnego były finansowane w ramach projektu OPUS 1 (*Nowe pochodne benzanilidu o spodziewanym działaniu przeciwnowotworowym*, którego kierownikiem był prof. Marek Murias) oraz powstały we współpracy z jednostkami zagranicznymi (Austria – University of Vienna, Hiszpania – University of Granada).

Praca pierwsza w cyklu **H1** jest pracą przeglądową, która została opublikowana chronologicznie jako ostatnia, w roku 2020. Habilitantka wraz z pozostałymi współautorami dokonała przeglądu dostępnych wyników badań aktywności biologicznej pochodnych stilbenu oraz ich potencjalnych zastosowań terapeutycznych, łącznie z leczeniem COVID-19. W tej publikacji znaleźć można także odwołania do wyników badań własnych dr Kucińskiej, przedstawionych w pracach oryginalnych, pozostałych składowych cyklu habilitacyjnego **H2-H4**.

W pracy **H2** przetestowano 27 pochodnych benzanilidu wcześniej zaprojektowanych i opisanych jako substancje o działaniu spazmolitycznym pod kątem ich aktywności cytotoksycznej i przeciwproliferacyjnej. Związki te badano z wykorzystaniem ludzkich linii komórkowych gruczołakoraka płuc A549, fibroblastów płuc CCD39Lu, estrogenozależnych (MCF-7) i niezależnych (MDA-MB-231) komórek raka sutka, jak również w nienowotworowej linii komórkowej nabłonka gruczołu piersiowego MCF-12A. Niektóre związki wykazywały silną, selektywną cytotoksyczność wobec komórek raka piersi MCF-7. Badania Habilitantki potwierdziły, że w mechanizmie tym prawdopodobnie pośredniczy ich oddziaływanie z receptorem ER α . Jedna z badanych substancji, związek 18, okazał się bardzo obiecującym selektywnym modulatorem receptora estrogenowego (ang. *selective estrogen receptor modulator*, SERM) o potencjalnym zastosowaniu w chemoprotekcji. Doświadczenia z dokowaniem molekularnym sugerują, że związek 18 oddziałuje z receptorem w tej samej przestrzeni co estradiol, ale tworzy dodatkowe wiązania resztą aminokwasu w pozycji W383.

Badania opisane w pracy H2 pozwoliły zidentyfikować związek 63T o znaczącej cytotoksyczności wobec komórek nowotworowych, oznaczony numerem 10 w publikacji H2 natomiast 63T w kolejnych pracach. W publikacji H3 opisano wyniki panelu badań substancji 63T z wykorzystaniem linii komórek nabłonka gruczołakoraka płuc A549 i prawidłowych ludzkich fibroblastów płuc CCD39Lu. Potwierdzono zadowalającą selektywność 63T wobec komórek nowotworowych za pomocą testów MTT oraz LDH a ponadto wykazano, że badana substancja osiąga znacznie wyższe stężenia w komórkach nowotworowych niż w komórkach prawidłowych. Habilitantka wykazała zdolność związku 63T do zatrzymywania cyklu komórkowego w linii nowotworowej w fazie G2/M. Efektem opisanych w pracy H3 eksperymentów było zaproponowanie mechanizmu działania związku 63T w komórkach nowotworowych i prawidłowych. W tych pierwszych szczególną rolę odgrywają procesy nekrozy i autofagii natomiast w zdrowych dominującym procesem jest apoptoza.

Ostatnia z prac cyklu habilitacyjnego H4 to prezentacja wyników badań nad rolą stresu oksydacyjnego w cytotoksyczności związku 63T wobec komórek prawidłowych i nowotworowych. W oparciu o wyniki wcześniejszych badań własnych, które wskazywały indukcję stresu oksydacyjnego jako możliwy mechanizm cytotoksyczności, zaplanowano dalsze eksperymenty w celu zbadania przeciwnowotworowego działania wspomnianej pochodnej benzanilidu jako czynnika wywołującego stres oksydacyjny. W pracy H4 Habilitantka zbadała wpływ związku 63T na powstawanie reaktywnych form tlenu, peroksydację lipidów, wytwarzanie NO, aktywność enzymów antyoksydacyjnych (mitochondrialna dysmutaza ponadtlenkowa - MnSOD, katalaza - CAT, transferaza glutationowa - GST i peroksydaza glutationowa - GPx) oraz stężenie glutationu w komórkach prawidłowych i nowotworowych. Przeprowadzone badania dowiodły, że stres oksydacyjny odgrywa istotną rolę w mechanizmie działania cytotoksycznego, podkreślając jednocześnie różnice we wrażliwości komórek prawidłowych.

Podsumowanie cyklu habilitacyjnego.

Przedstawione do oceny publikacje z pewnością są spójnym, monotematycznym cyklem, który stanowi osiągnięcie naukowe. Wyniki badań wnoszą istotny wkład w rozwój nauk farmaceutycznych. Wszystkie prace zostały opublikowane w czasopismach naukowych ujętych w wykazie sporządzonym zgodnie z art. 267 ust. 2 pkt. 2 lit. b Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Spełnione są zatem kolejne kryteria stawiane kandydatom do habilitacji.

3. Ocena dorobku niewchodzącego w skład osiągnięcia naukowego

Aktywność naukowa dr Małgorzaty Kucińskiej skupia się wokół poszukiwań kandydatów na leki przeciwnowotworowe, co realizuje poprzez prowadzenie badań mających na celu poznanie mechanizmów działania nowosyntezowanych związków na modelach

komórkowych. Drugi nurt badawczy prowadzony z równie dużym zaangażowaniem dotyczy terapii fotodynamicznej.

a. Okres przed uzyskaniem stopnia doktora

Habilitantka w okresie poprzedzającym uzyskanie stopnia doktora uczestniczyła w realizacji szeregu projektów, m.in. w badaniach realizowanych pod kierownictwem prof. dr. hab. Marka Muriasa, których celem było określenie aktywności analogów rezweratrolu wobec komórek nowotworowych a także wyjaśnienie roli stresu oksydacyjnego w działaniu cytotoksycznym. Efektem tych badań były cztery publikacje, których Habilitantka jest współautorką.

Zagadnienia badawcze dotyczące terapii fotodynamicznej z wykorzystaniem związków z grupy ftalocyjanin, stały się podstawą rozprawy doktorskiej. Warto podkreślić, że już na tym wczesnym etapie kariery naukowej, część badań została przeprowadzona we współpracy z ośrodkiem zagranicznym, podczas dwóch dwumiesięcznych staży w latach 2012-2013, w Instytucie Patofizjologii Medycznego Uniwersytetu Wiedeńskiego. Wyniki pracy doktorskiej zostały opublikowane w renomowanych czasopismach.

Habilitantka jest też współautorem krajowego patentu dotyczącego sposobu otrzymywania i zastosowania pochodnych ftalocyjanin. W tematyce związanej z terapią fotodynamiczną współpracowała z zespołem badawczym UMP, kierowanym przez dr. hab. Tomasza Goślinskiego. Wyniki tej współpracy również były przedmiotem publikacji.

Opanowanie warsztatu badawczego w zakresie technik hodowli komórkowych oraz biologii molekularnej pozwoliło na późniejszą współpracę z zespołem profesora Krzysztofa Książka podczas realizacji projektu „*Analiza mechanizmu, mediatorów i sekwencji zdarzeń w aspekcie oceny pobudzającego wpływu starzenia się ludzkiego mezotelium otrzewnowego na rozwój wewnątrzotrzewnowych przerzutów komórek nowotworowych*”. W ramach tego projektu dr Kucińska prowadziła transfekcję genu lucyferazy do komórek nowotworowych. Efektem współpracy są aż cztery publikacje w bardzo dobrych czasopismach.

W ramach współpracy z Katedrą i Zakładem Botaniki Farmaceutycznej UMP badała cytotoksyczność wyciągów roślinnych wobec komórek nowotworu jajnika linii SKOV-3 oraz doceniała działanie pro-apoptyczne wybranych ekstraktów.

Oceniając ten okres rozwoju naukowego można zauważyć, że jeszcze przed uzyskaniem stopnia doktora, Habilitantka była zaangażowana w realizację projektów interdyscyplinarnych opartych na współpracy między jednostkami badawczymi.

b. Okres po uzyskaniu stopnia doktora

W tym okresie, Habilitantka kontynuowała współpracę z zespołami UMP w tematyce badań dotyczących terapii fotodynamicznej. Zdobywała w tym okresie (lata 2014-2019) bardzo ważne umiejętności i doświadczenia podczas licznych staży naukowych w renomowanych instytucjach:

- Uniwersytet w Leuven (Belgia) – 4 miesiące
- IQS-School of Engineering, Ramon Llull University (Hiszpania) – 9 dni
- Swiss Federal Institute of Technology in Lausanne (Ecole Polytechnique Federale de Lausanne; EPFL) (Francja) – 2 miesiące
- Wellman Center of Photomedicine, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School (USA) – 3 miesiące
- School of Biological and Biomedical Sciences, the University of Durham (Wielka Brytania) – 10 dni
- Institute of Cancer Research (ICR), Imaging and Radiotherapy Division (Preclinical Molecular Imaging Team) (Wielka Brytania) – 2 pobyty, w sumie 7 miesięcy
- University of Geneva, Molecular Pharmacology Group (Szwajcaria) – 4 miesiące.

Odbycie staży w wymienionych ośrodkach, poza znaczeniem czysto naukowym, potwierdza także zaradność organizacyjną Habilitantki w pozyskiwaniu finansowania na tego rodzaju aktywności. Większość wyjazdów możliwa była dzięki finansowaniu zdobywanym w trybie konkursowym ze źródeł zewnętrznych.

Szeroki zakres badań prowadzonych po uzyskaniu stopnia doktora wymagał współpracy z innymi krajowymi jednostkami badawczymi (Centrum Zaawansowanych Technologii w Poznaniu, Pracownia Fizyczna i Elektroniki Cyfrowej (Wydział Fizyki, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu) oraz Pracownią Radiospektroskopii Nowotworów i Radiobiologii (Zakład Biofizyki, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie). Efektem realizacji tych tematów jest szereg publikacji, w tym jedna, w której dr Kucińska jest pierwszym autorem i opisuje ona w jaki sposób model hodowli komórkowej i warunki hodowli komórkowej mogą wpływać na odpowiedź na terapię fotodynamiczną.

Doktor Kucińska szkoliła się w nowatorskich technikach hodowli komórkowych w doskonałych zespołach badawczych, w ośrodkach wymienionych wyżej. Za najważniejsze i unikalne doświadczenia wymienia zdobycie wiedzy z zakresu hodowli typu „*patient derived cell culture*”, czyli wykorzystujących komórki wyizolowane z tkanki pacjenta, podczas dwóch pobytów w *Institute of Cancer Research* w Londynie. Opiekunem obu staży była profesor Gabriela Krämer-Marek, wybitna specjalistka zajmująca się szeroko pojętą fizyką medyczną. Podczas stażu naukowego na Politechnice w Lozannie (EPFL, Lozanna, Szwajcaria) dr Kucińska zdobyła wiedzę i umiejętności praktyczne z zakresu modelu kurzych zarodków CAM stosowanego w badaniach dotyczących angiogenezy. Z kolei badania prowadzone na Uniwersytecie w Genewie (Genewa, Szwajcaria) w laboratorium profesor Patrycji Nowak-Śliwińskiej, pozwoliły poszerzyć umiejętności w zakresie CAM w modelu ksenograftów.

Zdobyte doświadczenie dr Kucińska już wykorzystuje praktycznie w Katedrze i Zakładzie Toksykologii, będąc opiekunem pracowni badań *in vivo* nastawionej m.in. na wykorzystywanie modelu błony kosmówkowo-omoczniowej kurzych zarodków CAM.

W mojej opinii, bardzo bogate doświadczenie zdobyte podczas licznych staży w doskonałych ośrodkach naukowych w Europie i USA, pozwala Habilitantce planować i realizować ambitne projekty. Dzięki opanowaniu unikalnych technik laboratoryjnych, głównie w zakresie hodowali komórkowych jest też atrakcyjnym partnerem do współpracy krajowej i międzynarodowej.

Habilitantka wymienia kolejno w autoreferacie szereg projektów dotyczących badań substancji fotouczulających o zastosowaniu w terapii fotodynamicznej. Warto podkreślić, że wszystkie współprace kończyły się opublikowaniem wyników badań w renomowanych czasopismach.

Podsumowując, aktywność Habilitantki na polu współpracy z innymi zespołami jest wyróżniająca i świadczy o posiadaniu wysokich kompetencjach, co doceniane jest przez partnerów projektowych.

4. Aktywność dydaktyczna, organizacyjna oraz popularyzatorska.

Doświadczenie dydaktyczne Habilitantki jest umiarkowane, co wynikać może z wysokiej aktywności naukowej. Dr Kucińska prowadzi ćwiczenia z przedmiotu toksykologia dla studentów IV roku kierunku farmacja i była w okresie po doktoracie dwukrotnie promotorem a czterokrotnie opiekunem prac magisterskich. Wykorzystując swój warsztat badawczy modernizuje tematykę zajęć dydaktycznych, zapoznaje studentów m.in. z aktualnymi metodami *in vitro* do badania działania drażniącego (test OECD 491).

Ponadto bierze udział jako recenzent w konkursach prac magisterskich wydziału farmaceutycznego UMP. W aktualnej kadencji zasiada w Kolegium Nauk Farmaceutycznych oraz uczestniczy w programie projakościowych na Wydziale Farmaceutycznym.

Brała aktywny udział w Konferencji szkoleniowej „Nauka – to takie proste!” prezentując wykład: „Życie nie jest płaskie - porównanie modeli 3D hodowli komórek nowotworowych typu sferoidów oraz metod matrycowych.

Habilitantka może pochwalić się imponującym udziałem w projektach finansowanych ze środków NCN w konkursach: OPUS (8 projektów), SONATA (2 projekty), SONATA BIS (1 projekt) oraz w jednym projekcie KBN. Może nieco dziwić, że mimo bogatego dorobku publikacyjnego, odbyciu licznych staży naukowych w renomowanych ośrodkach, nie udało się dr Kucińskiej do tej pory pozyskać projektu NCN w charakterze kierownika.

Nagrody i wyróżnienia.

Dr Kucińska wielokrotnie była nagradzana za swoje osiągnięcia naukowe m.in. nagrodami Rektora UMP, uzyskiwała stypendia wyjazdowe (konferencje). W roku 2016 uzyskała prestiżowe stypendium dla Wybitnych Młodych Naukowców fundowane przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego

Czterokrotnie prezentowała w formie wystąpień ustnych wyniki swoich badań na konferencjach międzynarodowych, w tym dwa po doktoracie.

Na uznanie zasługuje umiejętność współpracy z licznymi jednostkami krajowymi (w tym jednostkami macierzystej Uczelni) i zagranicznymi, która udokumentowana jest realizacją wspólnych projektów oraz wielośrodkowymi publikacjami.

Ekspertskie kompetencje zostają docenione przez komitety redakcyjne renomowanych czasopism, dla których dr Kucińska wykonuje recenzje nadesłanych manuskryptów. Do momentu złożenia wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego recenzowała 17 manuskryptów z wysokopunktowanych czasopism listy JCR, jest także członkiem Reviewer Board w czasopiśmie Antioxidants, wydawnictwa MDPI.

Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego oraz dwóch towarzystw międzynarodowych: The European Association for Cancer Research oraz The European Society of Photobiology.

5. Wniosek końcowy

Zgodnie z treścią Ustawy, postępowanie habilitacyjne może być przeprowadzone wobec osoby, która posiada stopień doktora oraz osiągnięcie naukowe lub artystyczne, stanowiące znaczny wkład autora w rozwój określonej dyscypliny naukowej lub artystycznej oraz wykazuje się istotną aktywnością naukową lub artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

Przedstawiona powyżej ocena osiągnięcia i analiza dorobku dr Małgorzaty Kucińskiej, potwierdza wypełnienie przez nią wszystkich kryteriów stawianym osobom ubiegającym się o stopień doktora habilitowanego w świetle Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

W związku z powyższym, wnoszę o dopuszczenie dr n. farm. Małgorzaty Kucińskiej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Gdańsk, 18 kwietnia 2021

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Toksykologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
dr hab. Bartosz Wielgomas

