



Bydgoszcz, dn. 23 kwietnia 2020 roku

## OCENA

osiągnięcia naukowego zatytułowanego „*Ocena aktywności przeciwnowotworowej pochodnych benzanilidu*” oraz dorobku naukowego, działalności dydaktycznej i organizacyjnej dr n. farm. Małgorzaty Kucińskiej, adiunkta w Katedrze i Zakładzie Toksykologii Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, wykonana na zlecenie Rady Doskonałości Naukowej, w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych.

### I. Dane biograficzne

Pani dr n. farm. Małgorzata Kucińska tytuł magistra farmacji uzyskała w roku 2010 r. na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, na podstawie pracy obrony „*Indukcja stresu oksydacyjnego jako mechanizm przeciwnowotworowego działania analogów resweratrolu*” i po realizacji 6-miesięcznego stażu zawodowego w aptece. W latach 2010-2014 była uczestnikiem studiów doktoranckich na macierzystym Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, na którym w roku 2014 uzyskała stopień doktora nauk farmaceutycznych w specjalności Toksykologia na podstawie rozprawy „*Ocena możliwości zastosowania nowych funkcjonalizowanych ftalocyjanin w terapii fotodynamicznej chorób nowotworowych*” przygotowanej pod kierunkiem prof. dr hab. Marka Muriasa w Katedrze i Zakładzie Toksykologii Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Pani dr n. farm. Małgorzata Kucińska od roku 2014 zatrudniona jest w Katedrze i Zakładzie Toksykologii Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, gdzie początkowo zatrudniona była na stanowisku samodzielnego referenta naukowo-technicznego, a od roku 2015 do chwili obecnej zatrudniona jest na stanowisku adiunkta w tejże Jednostce.

### II. Ocena dorobku naukowego

Dorobek naukowy dr n. farm. Małgorzaty Kucińskiej obejmuje 36 publikacji (a wśród nich 7 prac poglądowych i 11 prac w przypadku których Habilitantka jest pierwszym autorem) oraz 27



komunikatów naukowych (prezentowanych na 17 zjazdach ogólnopolskich i 10 zjazdach zagranicznych). Potencjał publikacyjny Habilitantki potwierdzony znacznymi wskaźnikami bibliometrycznymi należy uznać za bardzo wysoki, gdyż całkowity współczynnik oddziaływania (IF) dla wszystkich wskazanych prac wynosi 114,513 co odpowiada 1469 pkt. MNiSW. Liczba cytowań dla publikacji nie wchodzących w skład osiągnięcia naukowego (32 publikacje) wg bazy Web o Science (bez autocytowań) wynosi 615, a indeks Hirscha 13. Wiadomym jest, że indeks Hirscha stanowi jedno z ważniejszych kryteriów opisujących osiągnięcia pracowników naukowych, a uzyskane przez dr Małgorzatę Kucińską wskaźniki stanowią niewątpliwie podstawę do ubiegania się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego. Na uwagę zasługuje również istotny fakt, że Habilitantka jest współautorem 1 patentu polskiego, a dotyczącego otrzymywania i zastosowanie morfolinowych pochodnych ftalocyjanin. Najistotniejszy, jest jednak fakt, że po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych można zauważyć znaczące zwiększenie aktywności i efektywności naukowo-badawczej dr Małgorzaty Kucińskiej. Przed uzyskaniem stopnia doktora była Ona współautorem 10 publikacji z wartością wskaźnika IF = 17,425. Natomiast po uzyskaniu stopnia doktora Habilitantka jest współautorem 26 publikacji o sumarycznym wskaźniku IF wynoszącym 97,088, a w tym 13,279 punktów IF składających się na prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę habilitacji. Tym samym należy jednoznacznie stwierdzić, że po uzyskaniu stopnia doktora aktywność naukowo-publicyjna dr Małgorzaty Kucińskiej zwiększyła się w sposób bardzo znaczący i stanowi poważny dorobek naukowy osiągnięty w krótkim czasie (w latach 2014-2020), z czego dorobek naukowy stanowiący podstawę habilitacji powstał w latach 2016-2020.

Doprecyzowując, należy zaznaczyć, że aktywność naukowa Habilitantki przed doktoratem koncentrowała w obszarze badań dotyczących mechanizmów aktywności przeciwnowotworowej hydroksylowych analogów resweratrolu w ramach kontynuacji badań realizowanych w ramach pracy magisterskiej, Natomiast główna aktywność naukowa dotyczyła badań z zakresu terapii fotodynamicznej (PDT) wykorzystywanej jako metoda leczenia chorób nowotworowych i możliwości wykorzystania ftalocyjanin podstawionych grupami morfolinowymi jako fotouczulaczy w terapii PDT, co stało się podstawą rozprawy doktorskiej, a uzyskane wyniki wykazały, że badane związki stanowią niezwykle obiecujące fotouczulacze o potencjalnym zastosowaniu do selektywnej eliminacji komórek nowotworowych, a zwieńczeniem tej aktywności naukowej Habilitantki było uzyskanie stopnia doktora nauk farmaceutycznych. Należy zaznaczyć, że zdobyte w tym czasie doświadczenie naukowe i rozwinięcie warsztatu badawczego, stało się podstawą dalszego szybkiego rozwoju naukowego, gdyż po uzyskaniu stopnia doktora można zauważyć znaczące zwiększenie aktywności i efektywności naukowo-badawczej dr n. farm. Małgorzaty Kucińskiej, o czym świadczy uzyskany po doktoracie sumaryczny wskaźnik IF wynoszący 97,088. Tematyka badań, po doktoracie stanowiła kontynuację





badań z zakresu terapii fotodynamicznej w obszarze jej mechanizmu działania, czy badań dotyczących możliwości wykorzystania ftalocyjanin cynkowych, związków z grupy porfirazyn, pochodnych borowo-dipyrometanowych, czy koniugatów nanocząstek z fotouczulaczami w terapii PDT. Natomiast, najnowsza tematyka aktywności naukowej Habilitantki dotyczy pracy naukowej koncentrującej się na badaniach związanych z poszukiwaniem kandydatów na leki przeciwnowotworowe (związki z grupy pochodnych stylbenu, pochodne cynoorganiczne, analogi geldanamycyny, związki pochodzenia naturalnego o działaniu przeciwnowotworowym), a w szczególności na badaniu mechanizmów ich działania na poziomie komórkowym, nie tylko w aspekcie opracowywania nowych metodach terapii przeciwnowotworowej, ale także w aspekcie rozwijania nowoczesnych modeli badawczych dla badań przedklinicznych (hodowle komórkowe 3D, czy modele kurzych zarodków CAM), które mają jak najlepiej odzwierciedlać warunki fizjologiczne panujące w modelach badawczych *in vivo*. Należy jednoznacznie wskazać, że efektem tych działań jest między innymi monotematyczny cykl publikacji dotyczący badań aktywności przeciwnowotworowej pochodnych benzanilidu, składający się na osiągnięcie naukowego stanowiące podstawę ubiegania się o habilitację.

Powyższe badania realizowane były m.in. w ramach 12 projektów badawczych finansowanych przez NCN w ramach konkursów OPUS, SONATA czy SONATA BIS w realizacji których dr Małgorzata Kucińska uczestniczyła jako wykonawca.

Należy również wskazać, iż dr Małgorzata Kucińska była także uczestnikiem wielu (10) staży naukowych w renomowanych ośrodkach naukowych, jak *Institute of Pathophysiology and Allergy Research, Medical University of Vienna* w Austrii, *University of Leuven* w Belgii, *IQS-School of Engineering, Ramon Llull University* w Hiszpanii, *Swiss Federal Institute of Technology in Lausanne* czy *University of Geneva* w Szwajcarii, *Wellman Center of Photomedicine, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School* w Stanach Zjednoczonych, *School of Biological and Biomedical Sciences the University of Durham*, czy *Institute of Cancer Research* w Wielkiej Brytanii, podczas których była przez nią również realizowana wskazana powyżej tematyka badań naukowych, a co znalazło wyraz we wspólnych wieloosrodkowych publikacjach naukowych.

Habilitantka była również nagradzana za osiągnięcia w działalności naukowo-badawczej, w roku 2016 Nagrodą Miasta Poznania za wyróżniającą się pracę doktorską, czy w roku 2017 Nagrodą Rektora Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu za indywidualne osiągnięcia naukowe, a także w latach 2014-2015 za zespołowe osiągnięcia naukowe Nagrodami Rektora Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Wyrazem uznania dla osiągnięć naukowych dr Małgorzaty Kucińskiej jest fakt, zapraszania Jej do recenzowania manuskryptów publikacji (17) dla czasopism zagranicznych posiadających



współczynnik oddziaływania IF, takich jak: *European Journal of Medicinal Chemistry*, *Bioorganic Chemistry*, *Journal of Agricultural and Food*, *Apoptosis*, *Food & Function*, *Pharmaceuticals*, *Cancers*, czy *Oncotarget*. Ponadto, dr Małgorzata Kucińska prowadzi również współpracę naukową z wieloma krajowymi jak i dwoma zagranicznymi (z Hiszpanii i Austrii) ośrodkami naukowymi, a także jest laureatką wielu stypendiów wyjazdowych, jak *The Company of Biologists Travel Fellowship*, *UICC ICRETT Fellowship Award*, czy *EACR Travel Fellowship Award*.

Podsumowując, udział w realizacji wielu projektów naukowych finansowanych z tzw. źródeł zewnętrznych, współpraca z innymi ośrodkami naukowymi i udział w stażach naukowych w ramach mobilności naukowej, stanowią w opinii Recenzenta bardzo istotne i ponadprzeciętne osiągnięcia w obserwowanej karierze naukowej Habilitantki.

### **III. Ocena formalna i merytoryczna osiągnięcia naukowego „Ocena aktywności przeciwnowotworowej pochodnych benzanilidu” stanowiącego podstawę habilitacji**

Przedmiotem oceny znaczącego osiągnięcia naukowego, jakie dr Małgorzata Kucińska wskazała w swoim dorobku naukowym są cztery publikacje (trzy oryginalne publikacje eksperymentalne oraz jedna publikacja przeglądowa) układające się w zwarty, monotematyczny cykl prac prezentujący „Ocena aktywności przeciwnowotworowej pochodnych benzanilidu”. Wszystkie artykuły wykorzystane jako element osiągnięcia habilitacyjnego zostały opublikowane w czasopiśmie z listy filadelfijskiej o stosunkowo wysokim współczynniku oddziaływania, a wśród nich należy wymienić: *Biomolecules*, *PLoS One*, *Toxicology in Vitro*, *Investigational New Drugs*. Łączny współczynnik oddziaływania tych prac wynosi IF = 13,279, a w trzech pracach Habilitantka jest pierwszym autorem, a w jednej pracy (poglądowej) jest autorem do korespondencji. Należy również podkreślić, że w odniesieniu do każdej z prac, Habilitantka bardzo precyzyjnie wskazuje na charakter udziału własnego w powstanie każdej z publikacji i jej kluczowych etapów, co dowodzi Jej istotnego i wiodącego udziału w prowadzonych badaniach i uzasadnia wykorzystanie przedłożonych prac jako podstawy do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego. Ponadto, dominująca rola dr Małgorzaty Kucińskiej w koncepcji, organizacji pracy i przeprowadzenia doświadczeń zostały potwierdzone stosownymi oświadczeniami współautorów.

Doprecyzowując, głównym celem przedstawionego do recenzji cyklu habilitacyjnego była ocena aktywności przeciwnowotworowej nowych analogów benzanilidu oraz tiobenzanilidu, a wiadomym jest, że struktura benzanilidu umożliwia jej liczne modyfikacje chemiczne, co może mieć istotny wpływ na aktywność biologiczną takich analogów benzanilidu, wykazujących działanie przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, spazmolityczne, czy przeciwnowotworowe. Dlatego bardzo cenne pod względem





naukowym należy uznać zebrane przez Habilitantkę (publikacja H1) informacje dotyczące możliwości zastosowania benzanilidu jako struktury wiodącej w poszukiwaniu nowych leków, ze szczególnym uwzględnieniem aktywności przeciwnowotworowej takich analogów benzanilidu. Mając to na uwadze Habilitantka w swoich badaniach dla wybranej grupy analogów benzanilidu i tiobenzanilidu (publikacja H2), określiła w badaniach biologicznych w modelu *in vitro* ich aktywność przeciwnowotworową w stosunku do ludzkich komórek nowotworowych, nowotworu płuca (A549) i nowotworów piersi różniących się ekspresją receptora estrogenowego ER (MCF-7 oraz MDA-MB-231), jak również w stosunku do komórek prawidłowych, fibroblastów z płuca (CCD39Lu), czy prawidłowych komórek nabłonka piersi (MCF-12A). Z uzyskanych wyników badań wynika, że elementy struktury chemicznej pochodnych benzanilidu warunkują ich aktywność i selektywność, a najbardziej aktywne przeciwnowotworowo okazały się związki posiadające grupę tioamidową w porównaniu do analogicznych struktur z grupą amidową, a dodatkowo niektóre związki wykazywały istotną aktywność wobec komórek nowotworu piersi linii MCF-7. Natomiast za szczególnie interesujące należy uznać odkrycie selektywnego działania cytotoksycznego N,N-(1,3-fenyleno)bis(4-fluorobenzotioamidu) wobec komórek posiadających receptor estrogenowy, co wykazano w badaniach na komórkach estrogenozależnej linii MCF-7, co warunkowane było wzrostem aktywności transkrypcyjnej zależnej od ER podobnie jak wykazano to w przypadku  $\beta$ -estradiol. Fakt ten potwierdzono w badaniach *in silico* dokowania molekularnego celem wykazania oddziaływania wskazanego związku z receptorem estrogenowym, które to badania potwierdziły że związek ten oddziałuje z receptorem w podobny sposób jak  $\beta$ -estradiol, aczkolwiek wykazując jeszcze dodatkowe oddziaływania pierścienia aromatycznego tego związku. Podsumowując, ten etap badań Habilitantki, należy stwierdzić, że pozwoliły one zarówno wskazać pochodne tiobenzanilidu jako związki charakteryzujące się dużą aktywnością biologiczną, jak i wytypować z tej grupy związek N,N-(1,3-fenyleno)bis(4-fluorobenzotioamid) jako potencjalny selektywny modulator receptora estrogenowego, jak również analog N,N-(1,2-fenyleno)bis(3,4,5-trifluoro-benzotioamid) (związek 63T) jako najbardziej obiecujący związek o silnym działaniu cytotoksycznym i potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej do dalszych badań dotyczących mechanizmów działania przeciwnowotworowego. Dlatego też, Habilitantka w dalszych badaniach (publikacja H3) podjęła się wykazania, w jaki sposób związek 63T wpływa na wewnątrzkomórkowe drogi śmierci komórkowej zarówno w komórkach nowotworowych, jak i prawidłowych, a rezultaty badań działania cytotoksycznego wykazały, że związek 63T obniża przeżywalność komórek nowotworowych linii A549 (ludzkiego niedrobnokomórkowego raka) znacznie bardziej w porównaniu z komórkami linii CCD39Lu (ludzkich fibroblastów z płuca), przy wskaźniku selektywności wynoszącym 2,7. Zrealizowane badania dystrybucji cyklu komórkowego wykazały ponadto, że związek 63T może powodować zależne



od dawki zahamowanie cyklu komórkowego w fazie G2/M, aczkolwiek jedynie w przypadku linii komórek nowotworowych, bez istotnego wpływu na zahamowanie cyklu komórkowego w linii komórek prawidłowych. Habilitantka potwierdziła również, że związek 63T aktywuje różne mechanizmy wewnątrzkomórkowej śmierci komórek nowotworowych oraz prawidłowych, które w przypadku komórek nowotworowych związane są z procesami nekrozy i autofagii oraz apoptozy w odniesieniu do komórek normalnych w przypadku których, mechanizm śmierci apoptotycznej związany jest z aktywnością kaspazy 3/7 bez udziału aktywności kaspazy 9. Kontynuacja badań Habilitantki (publikacja H4), związana z badaniami mechanizmów działania związku 63T, dotyczyła wykazania zarówno udziału, jak i roli stresu oksydacyjnego związanych z procesami wolnorodnikowymi w mechanizmie działania tego związku, gdzie w ramach badań dotyczących detekcji stresu oksydacyjnego potwierdzono generowanie RFT przez badany związek, co może przyczynić się do uszkodzania DNA poprzez indukowanie podwójnych pęknięć dwuniciowego DNA. Ponadto, ekspozycja komórek nowotworowych oraz prawidłowych na związek 63T skutkowałą wzrostem poziomu NO, który jest markerem indukcji procesu apoptozy. Natomiast badania wpływu stresu oksydacyjnego indukowanego przez 63T na aktywność enzymów antyoksydacyjnych, potwierdziły bardzo dużą rolę stres oksydacyjny w mechanizmie działania związku 63T wskazując jednocześnie na istotne różnice w odpowiedzi na stres oksydacyjny w komórkach nowotworowych oraz prawidłowych, co jest niezmiernie istotne w aspekcie możliwości selektywnego wykorzystania związku 63T wobec komórek nowotworowych.

Podsumowując, jako Recenzent, mogę z całym przekonaniem stwierdzić, iż wyniki badań przedstawione przez dr n. farm. Małgorzatę Kucińską w spójnym tematycznie cyklu prac, stanowią oryginalny i twórczy wkład w badania nad aktywnością biologiczną i mechanizmami działania nowych związków chemicznych (analogów benzanilidu w rozważanym osiągnięciu naukowym) jako potencjalnych struktur wiodących do poszukiwania chemoterapeutyków o zakładanej aktywności farmakologicznej (przeciwnowotworowej). Należy dodatkowo podkreślić, że przedstawione przez Habilitantkę prace zawierają elementy nowości naukowej (jak dokowanie molekularne), jak również cechuje je wysoki poziom merytoryczny, co w mojej opinii odpowiada ustawowym wymaganiom dla uzyskania stopnia doktora habilitowanego. Postawione przez Habilitantkę cele naukowe zostały w mojej ocenie zrealizowane prawidłowo. Habilitantka wykazała wysoki poziom warsztatu badawczego, a w swoich badaniach wykorzystwała szereg wysoce specjalistycznych technik badawczych. Ponadto, zaprezentowany cykl prac przedstawiony w autoreferacie jako osiągnięcie naukowe oraz także uzyskany do tej pory wysoki łączny dorobek naukowy wskazuje, iż Pani dr Małgorzata Kucińska posiada nie tylko umiejętność samodzielnego rozwiązywania problemów badawczych, ale także wskazuje na duże doświadczenie w posługiwaniu się wysokospecjalistycznym





---

warsztatem naukowym, co świadczy o posiadanych kompetencjach wymaganych od przyszłego samodzielnego pracownika naukowego.

#### IV. Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Pani dr Małgorzata Kucińska posiada doświadczenie dydaktyczne z przedmiotu Toksykologia, które zdobyła podczas prowadzenia ćwiczeń dla studentów Wydziału Farmaceutycznego na kierunku Farmacja. Habilitantka, w latach 2010-2014, była także opiekunem 4 prac magisterskich a po uzyskaniu stopnia doktora w latach 2014-2020 była opiekunem kolejnych 5 prac magisterskich oraz promotorem 2 prac magisterskich realizowanych w Katedrze i Zakładzie Toksykologii Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Pani dr Małgorzata Kucińska, była również recenzentem w konkursach Prac Magisterskich organizowanych na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, czy pełni również funkcję członka Kolegium Nauk Farmaceutycznych na tymże Wydziale. Habilitantka również aktywnie uczestniczyła w propagowaniu nauk farmaceutycznych poprzez wygłoszenie wykładu podczas konferencji szkoleniowej dedykowanej dla pracowników Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Ponadto, działalność popularyzująca naukę, realizowana przez Habilitantkę, obejmowała również uczestnictwo w wielu konferencjach naukowych, a działalność organizacyjna dr Kucińskiej wyraża się przede wszystkim Jej wskazanym wcześniej w opinii zaangażowaniem jako recenzenta artykułów naukowych w czasopiśmie z listy JCR, czy bycie członkiem Reviewer Board w czasopiśmie *Antioxidants* należącym do tejże listy. Do tych aspektów działalności dr Małgorzaty Kucińskiej również należy zaliczyć członkostwo w organizacjach krajowych i międzynarodowych, jak Polskie Towarzystwo Toksykologiczne, The European Association for Cancer Research, czy The European Society of Photobiology.

#### V. Podsumowanie

Dorobek naukowy dr Małgorzata Kucińska obejmuje 36 publikacji oraz 27 komunikatów konferencyjnych o łącznym IF = 114,513 i 1469 pkt. MNiSW, z czego zdecydowana większość w ilości 26 publikacji powstała po doktoracie. Dowodzi to, że dr n. farm. Małgorzata Kucińska jest pracownikiem naukowym, który znacznie powiększył swój dorobek naukowy po doktoracie zarówno w aspekcie ilościowym, jak i jakościowym, i tym samym jest pracownikiem naukowym w pełni przygotowanym do samodzielnego prowadzenia badań. Z dorobku naukowego wyodrębniono 4 prace stanowiących monotematyczny cykl o łącznym IF = 13,279 a w trzech pracach Habilitantka jest



pierwszym autorem, co w opinii Recenzenta stanowi szczególne osiągnięcie osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego i spełnia wszystkie kryteria przewidziane w ustawie o stopniach i tytułach naukowych. Wyniki badań zawarte w tych pracach reprezentują wysoki poziom i wnoszą twórczy wkład do szeroko rozumianej wiedzy z zakresu badań nad aktywnością biologiczną i mechanizmami działania nowych związków chemicznych jako potencjalnych struktur wiodących do poszukiwania chemoterapeutyków o zakładanej aktywności farmakologicznej (przeciwnowotworowej). Na podkreślenie zasługuje fakt, zastosowania nowoczesnego warsztatu badawczego w zakresie chemii medycznej, jak również wykorzystania modeli badawczych *in vitro* w celu potwierdzenia aktywności biologicznej rozwijanej grupy pochodnych benzanilidu. Tym samym, poddając ocenie całokształt przedstawionego dorobku naukowego, a w tym wysoką wartość naukową cyklu prac stanowiącego podstawę habilitacji, a także pozostałe osiągnięcia Habilitantki z zakresu działalności dydaktycznej i organizacyjnej, jednoznacznie stwierdzam, że przedłożony do oceny dorobek naukowy Kandydatki jest oryginalny i stanowi znaczny wkład w rozwój nauk farmaceutycznych, a także, że Kandydatka spełnia wszystkie kryteria przewidziane w ustawie o stopniach i tytułach naukowych i wnoszą do powołanej Komisji Habilitacyjnej i Wysokiej Rady Dyscypliny Naukowej Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie Pani dr n. farm. Małgorzaty Kucińskiej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego celem nadania stopnia doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych.

KIEROWNIK  
Katedry Toksykologii i Bromatologii  
  
dr hab. Marcin Koba, prof. UMK