



UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Kierownik Zakładu Badań Ultrastrukturalnych

prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okolow

Ocena osiągnięcia naukowego, osiągnięć naukowo-badawczych
i aktywności naukowej oraz dorobku dydaktycznego

i popularyzatorskiego doktor KAROLINY WOJTOWICZ

pt.: „*Zróżnicowanie mechanizmów oporności komórek raka jajnika
na leki przeciwnowotworowe*”

w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego

OCENA FORMALNA:

Przedstawione do recenzji materiały w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego dr n. med. Karoliny Wojtowicz, zapisane na nośniku elektronicznym, są kompletne i zawierają: wniosek, dane wnioskodawcy, kopię dyplomu doktorskiego, autoreferat, wykaz osiągnięć naukowych stanowiących znaczący wkład w rozwój w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne, oświadczenia współautorów, analizę bibliometryczną dorobku naukowego, kopie wymaganych dokumentów (publikacji) wchodzących w skład osiągnięcia naukowego.

Jako osiągnięcie naukowe rozprawy habilitacyjnej pt.: „*Zróżnicowanie mechanizmów oporności komórek raka jajnika na leki przeciwnowotworowe*” zaprezentowano cykl 3 powiązanych tematycznie, oryginalnych artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym w latach 2021-2023 o łącznej wartości współczynnika IF₅ = 12.008 (340 pkt. wg MNiSW).

We wszystkich ww. publikacjach Kandydatka jest pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym. Jej wkład w powstanie, opartego na cyklu osiągnięcia, jest dominujący i obejmuje m. in.: ustalenie koncepcji badań, zdefiniowanie metodologii, w tym zastosowanych metod statystycznych, wykonanie większości eksperymentów, interpretacja

wyników, opracowanie i redagowanie manuskryptu. Dodatkowo należy podkreślić, że na część zrealizowanych badań, których efektem jest m. in. przedstawiony cykl publikacji, Habilitantka pozyskała finansowanie ze środków zewnętrznych oraz wewnętrznych uczelni.

Dr Karolina Wojtowicz była kierownikiem czterech projektów badawczych: jednego grantu pozyskanego ze źródeł zewnętrznych - grant NCN Miniatura 5 „Znaczenie fibroblastów związanych z nowotworem jajnika w oporności na leki cytostatyczne” (Nr 2021/05/X/NZ5/01024), realizowanego w latach 2021-2023, oraz trzech grantów ze środków własnych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w ramach programu „Młodzi Naukowcy”. W latach 2013-2018 uczestniczyła jako wykonawca w realizacji projektu „Badanie funkcji niekodujących RNA z krypt komórkowych w oporności wielolekowej nowotworów” pozyskanego z Narodowego Centrum Nauki w ramach konkursu HARMONIA 3, realizowanego we współpracy z Boston University School of Medicine, Boston, USA.

Kandydatka swoją działalność naukową realizowała również w ramach współpracy z innymi ośrodkami zagranicznymi i krajowymi. Prowadziła wspólne badania w ramach projektu z NCN pt. „Badanie funkcji niekodujących RNA z krypt komórkowych w oporności wielolekowej nowotworów” (konkurs HARMONIA 3) z Boston University School of Medicine, Boston, USA. Ponadto współpracowała z Polską Akademią Nauk we Wrocławiu realizując badania dotyczące oporności wielolekowej komórek śródbłonna naczyniowego. Efektem tej współpracy jest publikacja, której dr Karolina Wojtowicz jest współautorką.

Habilitantka od ukończenia studiów jest zatrudniona w tej samej jednostce, początkowo tj. od 2011 do 2018 roku na stanowisku samodzielnego referenta technicznego a następnie asystenta w Katedrze i Zakładzie Histologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Od 2018 roku do chwili obecnej pracuje na stanowisku adiunkta.

OCENA MERYTORYCZNA:

Ocena osiągnięć naukowych i aktywności naukowej

Osiągnięcie – cykl prac

W autoreferacie, dr Karolina Wojtowicz klarownie przedstawiła swoje osiągnięcie naukowe, którego podstawę stanowi cykl trzech powiązanych tematycznie publikacji, dotyczących mechanizmów oporności komórek raka jajnika na leki przeciwnowotworowe. W ostatnich latach obserwuje się u kobiet wzrost zachorowalności na ten nowotwór, obecnie jest na piątym miejscu pod względem częstości występowania w Polsce. Przebieg wcześniej zdiagnozowanego raka jajnika charakteryzuje się zdecydowanie lepszym rokowaniem.

Niestety, często jest wykrywany w późnym stopniu zaawansowania, co znacznie ogranicza szanse pacjentek na wyleczenie. W tym przypadku 5-letni okres przeżycia osiąga jedynie ok. 30% pacjentek.

Standardem postępowania w raku jajnika jest zabieg operacyjny, obejmujący usunięcie macicy, jajników i jajowodów, a także części otaczających struktur, m. in. sieci większej oraz pobranie okolicznych węzłów chłonnych. Uzupełnieniem leczenia chirurgicznego jest pooperacyjna chemioterapia z zastosowaniem leków cytostatycznych, gł. pochodnych platyny (karboplatyna lub cisplatyna) i taksoidu (paklitaksel). Rokowanie pacjentek z rakiem jajnika jest zależne nie tylko od stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu lecz również od wrażliwości komórek nowotworowych na pochodne platyny w leczeniu systemowym. Obecnie ocenia się, że ryzyko nawrotu raka jajnika po leczeniu pierwszego rzutu jest wysokie i przekracza 60%. Jedną z przyczyn nawrotu choroby jest oporność komórek nowotworowych na stosowane leczenie i dlatego uważam, że temat podjętych przez Kandydatkę badań wpisuje się w aktualne trendy poszukiwania nowych możliwości terapeutycznych tego nowotworu.

Do realizacji ww. celu Habilitantka wyznaczyła cele szczegółowe, sukcesywnie realizowane w kolejnych eksperymentach, których efektem jest cykl trzech publikacji stanowiących przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe. Cykl prac jest logicznym i kompleksowym dziełem, które w mojej opinii ma dużą wartość poznawczą ale również zawiera implikacje kliniczne.

W pierwszej pracy dr Karolina Wojtowicz oceniała przeciwnowotworowe właściwości piperyny, substancji występującej m. in. w pieprzu czarnym na komórki linii raka jajnika odporne na taksany (m. in. na Paklitaksel czy Topotekan). Wyniki tych badań wskazują, że podanie piperyny do hodowli komórek nowotworowych nie tylko zmniejszało żywotność komórek raka jajnika opornych na taksany lecz również, co istotniejsze, zwiększało wrażliwość badanych komórek na leki cytostatyczne. Kandydatka wykazała istotny wpływ piperyny na różne mechanizmy oporności rozwijające się w komórkach raka jajnika, m. in. wpływ na hamowania ekspresji i aktywności transporterów ABC w tych komórkach, m. in. w wyniku fosforylacji niektórych białek regulujących szlaki sygnałowe przy udziale fosfataz oraz kinaz (w tym białkowego receptora fosfatazy tyrozynowej typu K (PTPRK, ang. Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Type K) czy tyrozyny pTyr. Ponadto, Habilitantka wskazała na hamujący wpływ piperyny na zmniejszenie populacji nowotworowych komórek macierzystych (CSCs, ang. *Cancer Stem Cells*), opornych na chemioterapię z powodu wysokiej ekspresji białek MDR (ang. multidrug resistance proteins), które w komórkach nowotworowych odpowiadają za wywołanie krzyżowej oporności na leki cytostatyczne

pochodzące z różnych grup. Dr Karolina Wojtowicz w swojej pracy przedstawiła również interakcję piperyny z białkami macierzy zewnątrzkomórkowej i możliwy jej wpływ na hamowanie wydzielania przez komórki raka jajnika, odporne na leczenie, niektórych białek macierzy (w tym kolagenu typu 3), odpowiedzialnych za utrudnienie dostępu leków do komórek nowotworowych.

Kolejne badania Habilitantki dotyczyły analizy ekspresji białka macierzy zewnątrzkomórkowej TGF- β 1, promującego m. in. proces adhezji czy migracji komórek, jak również genu kodującego to białko w różnych liniach komórkowych raka jajnika zarówno wrażliwych, jak też opornych na topotekan. Białko wydzielnicze TGF- β 1 wykazano we wszystkich liniach opornych z jednoczesną obecnością receptora ER+. Co więcej, dodanie cytostatyku - topotekanu do hodowli komórkowej linii pierwotnie wrażliwych na leczenie spowodowało istotny wzrost ekspresji genu *TGF- β 1* w tych komórkach. Te wyniki niewątpliwie mogą wskazywać na ważną rolę tego białka w rozwoju pierwotnej oporności na cytostatyki.

Ostatnia praca z cyklu habilitacyjnego dr Karoliny Wojtowicz jest poświęcona wpływowi fibroblastów towarzyszących guzom (CAFs) na rozwój oporności na leki cytostatyczne w komórkach raka jajnika w modelach hodowli 2D i 3D. Wyniki uzyskane przez Habilitantkę wykazały, że pod wpływem czynników uwalnianych przez CAFs w komórkach linii raka jajnika wrażliwych na cytostatyki ulega zwiększeniu ekspresja wiele białek sprzyjających utracie adhezji oraz nasileniu migracji komórek nowotworowych. Dodatkowo, czynniki te stymulują wzrost ekspresji dwóch białek enzymatycznych, izoform cytochromu p450, zaangażowanych w metabolizm większości cytostatyków.

W opinii recenzenta, badania przeprowadzone w ramach osiągnięcia naukowego, które zostały opublikowane w prestiżowych czasopismach o zasięgu międzynarodowym ze znaczącym wskaźnikiem IF są nowatorskie i stanowią znaczący wkład w rozwój wiedzy dotyczący zróżnicowanych mechanizmów oporności komórek raka jajnika na leki cytostatyczne.

Pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze

Kandydatka od początku swojej działalności naukowej, tj. od 2011 roku uczestniczyła w pracach zespołu badawczego zajmującego się zagadnieniem oporności wielolekowej, które często obserwuje się w raku jajnika, związanego z nadekspresją białek z rodziny ABC. Efektem tej działalności jest opublikowanie 23 prac dotyczących tej tematyki (w tym 5 z Jej pierwszym Autorstwem) o łącznym IF=22 i punktacji MNiSW =1010 pkt.

Analizując całokształt dorobku naukowego należy również przedstawić wskaźniki bibliometryczne kandydatki. Dr Karolina Wojtowicz jest pierwszą autorką lub współautorką 23

pełnotekstowych publikacji (w tym 22 z IF) o łącznej wartości IF= 59,922 i punktacji MNiSW= 1010. Prace opublikowane przez Kandydatkę były cytowane 661 razy (bez autocytowań), a indeks Hirscha wynosi h=14 (wg Web of Science Core Collection).

Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej oraz popularyzującej naukę

Dr Karolina Wojtowicz od 2012 r. aktywnie uczestniczy w zajęciach dydaktycznych realizowanych przez macierzystą jednostkę:

- prowadzi ćwiczenia, seminaria oraz wykłady z przedmiotów: Histologia, Histofizjologia jamy ustnej, Cytofizjologia oraz Embriologia dla studentów kierunku: lekarskiego, lekarsko-dentystycznego, kosmetologii, analityki medycznej oraz biotechnologii dla studiów polskojęzycznych oraz English Division;
- jest koordynatorem przedmiotu Histologia dla kierunku studiów licencjackich Kosmetologia (od 2015 r.);
- była koordynatorem przedmiotu Histology and Embryology dla studentów medycyny w języku angielskim 6-year MD (w latach 2020-21);
- opracowała scenariusze filmów prezentujących dokładną budowę histologiczną wybranych tkanek i narządów, udostępnionych dla studentów na kanale YouTube rok 2017.

Za działalność naukową została 3-krotnie wyróżniana Nagrodami Rektora UMP (1 x Indywidualną oraz 3 x Zespołową).

Kandydatka była również recenzentem 2 prac magisterskich.

W 2018 r. otrzymała Nagrodę Steffena, za pracę doktorską w dziedzinie onkologii doświadczalnej, przyznaną przez PAN.

W 2014 r. prowadziła zajęcia w II LO w Ostrowie Wielkopolskim w ramach porozumień patronackich. Spotkanie miało na celu pogłębienie wiedzy z histologii wśród uczniów klas biologiczno-chemicznych liceum oraz promowanie studiów na Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu.

Podsumowanie i wniosek końcowy

Biorąc pod uwagę przesłaną mi do oceny dokumentację, zawierającą wyczerpujące informacje dotyczące osiągnięcia naukowego, pozostałego dorobku naukowego, współpracy naukowej, działalności dydaktycznej oraz organizacyjnej, dotychczasową działalność Kandydatki oceniam wysoko. Cykl prac składający się na osiągnięcie habilitacyjne, stanowi znaczący wkład w rozwój nauki w obszarze onkologii doświadczalnej, szczególnie terapii raka jajnika. Prace opublikowane przez Habilitantkę są często cytowane, co przemawia o ich rozpoznawalności w międzynarodowym środowisku naukowym. Należy również podkreślić

umiejętność nawiązywania współpracy naukowej przez Kandydatkę z ośrodkami badawczymi w kraju i za granicą. Również aktywność w działalności dydaktycznej i organizacyjnej oraz popularyzującej naukę dopełnia pozytywną charakterystykę sylwetki dr Karoliny Wojtowicz do stopnia doktora habilitowanego.

W związku z powyższym jednoznacznie stwierdzam, że w mojej ocenie Habilitantka spełnia wszystkie kryteria do nadania Jej osobie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne, zawarte w Ustawie - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, z dnia 20 lipca 2018 roku z późniejszymi zmianami i rekomenduję Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, poparcie wniosku o nadanie dr Karolinie Wojtowicz stopnia doktora habilitowanego.

M. Podhorska Okołów

Prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okolow