



Lublin, dn. 15 marca 2024 r.

**RECENZJA W POSTĘPOWANIU
W SPRAWIE NADANIA STOPNIA DOKTORA HABILITOWANEGO
PANI DR N. MED. KAROLINIE WOJTOWICZ
W DZIEDZINIE NAUK MEDYCZNYCH I NAUK O ZDROWIU
W DYSCYPLINIE NAUKI O ZDROWIU**

1. Przedstawienie podstawowych danych o Habilitantce

Dr n. med. Karolina Wojtowicz ukończyła studia magisterskie na kierunku biotechnologia, specjalność biotechnologia medyczna, na Wydziale Biotechnologii Uniwersytetu Wrocławskiego w 2011 r.

Stopień doktora nauk medycznych został Habilitantce nadany w dniu 18 października 2017 r. uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego II Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „*Wpływ glikozylacji na mechanizmy obronne komórek związane z nadekspresją białek MDR oraz kryptami komórkowymi*”. Promotorem był prof. dr hab. Michał Nowicki.

Kapituła Kolegium Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, działając na podstawie § 221 ust. 5 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, na posiedzeniu w dniu 15 stycznia 2024 r. podjęła uchwałę w sprawie powołania Komisji Habilitacyjnej w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego Dr n. med. Karolinie Wojtowicz. Na podstawie nadesłanej dokumentacji wnioskuje, że Kandydatka uprzednio nie ubiegała się o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Kandydatka w latach 2011-2012 pracowała na stanowisku samodzielnego referenta technicznego w Katedrze i Zakładzie Histologii i Embriologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, następnie kontynuowała zatrudnienie w tejże Jednostce, zajmując do 2018 r. stanowisko asystenta, a od 2018 r. do chwili obecnej - adiunkta.

2. Przedstawienie informacji o obowiązujących przepisach prawa na dzień wszczęcia postępowania habilitacyjnego, w tym obowiązujących kryteriach oceny

Na dzień wszczęcia postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego Dr n. med. Karolinie Wojtowicz, obowiązują przepisy Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r., art. 219 ust. 1 pkt. 2 i 3 (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.), w myśl której:

1. Stopień doktora habilitowanego nadaje się osobie, która:

- 1) posiada stopień doktora;
- 2) posiada w dorobku osiągnięcia naukowe albo artystyczne, stanowiące znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny, w tym co najmniej:
 - a) 1 monografię naukową wydaną przez wydawnictwo, które w roku opublikowania monografii w ostatecznej formie było ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. a, lub





b) 1 cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych lub w recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych, które w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. b, lub

c) 1 zrealizowane oryginalne osiągnięcie projektowe, konstrukcyjne, technologiczne lub artystyczne;

3) wykazuje się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

2. Osiągnięcie, o którym mowa w ust. 1 pkt 2, może stanowić część pracy zbiorowej, jeżeli opracowanie wydzielonego zagadnienia jest indywidualnym wkładem osoby ubiegającej się o stopień doktora habilitowanego.

3. Obowiązek publikacji nie dotyczy osiągnięć, których przedmiot jest objęty ochroną informacji niejawnych.

3. Przedstawienie informacji o ocenianych osiągnięciach naukowych *Habilitantki*

Dr n. med. Karolina Wojtowicz jako szczególne osiągnięcie naukowe wskazała cykl powiązanych tematycznie prac pod wspólnym tytułem „*Zróżnicowanie mechanizmów oporności komórek raka jajnika na leki przeciwnowotworowe*”.

Osiągnięcie zostało udokumentowane cyklem 3 prac oryginalnych, opublikowanych w recenzowanych czasopismach, znajdujących się w bazie Journal Citation Reports, na liście Scopus oraz na liście Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW)/ Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN). Sumaryczny Impact Factor (IF) trzech publikacji wynosi 12,008, łączna punktacja MNiSW/MEiN – 340 pkt, co spełnia wymóg Ustawy o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r., Rozdz.3, Art. 219.1, podpunkt b. Kandydatka jest pierwszym autorem wszystkich poniższych pozycji cyklu, co przemawia za Jej wiodącą rolą w przygotowaniu i przeprowadzeniu badań:

1. **Wojtowicz Karolina**, Sterzyńska Karolina, Świerczewska Monika, Nowicki Michał, Zabel Maciej, Januchowski Radosław. *Piperine targets different drug resistance mechanisms in human ovarian cancer cell lines leading to increased sensitivity to cytotoxic drugs*. Int. J. Mol. Sci. 2021: Vol. 22, nr 8, art. 4243 [s. 1-22]. DOI: 10.3390/ijms22084243

Impact Factor: 6.208

Punktacja MNiSW: 140

2. **Wojtowicz Karolina**, Świerczewska Monika, Nowicki Michał, Januchowski Radosław. *The TGFBI gene and protein expression in Topotecan resistant ovarian cancer cell lines*. Adv Med Sci. 2023 Sep 68(2). DOI: 10.1016/j.advms.2023.09.013

Impact Factor: 2.7

Punktacja MNiSW: 100

3. **Wojtowicz Karolina**, Nowicki Michał. *The characterization of the sensitive ovarian cancer cell lines A2780 and W1 in response to ovarian CAFs*. Biochem Biophys Res Commun 2023;662:1-7. DOI: 10.1016/j.bbrc.2023.04.059.

Impact Factor: 3.100

Punktacja MNiSW: 100





Osiągnięcie naukowe, będące podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego jest cyklem prac, dotyczących analizy zróżnicowanych mechanizmów oporności raka jajnika na leki cytostatyczne. Tematyka oporności na leki przeciwnowotworowe stanowi od początku pracy naukowej Habilitantki bardzo ważny obszar Jej naukowych zainteresowań. Z uwagi na trudności diagnostyczno-terapeutyczne, jakie stwarza rozpoznanie raka jajnika, Dr n. med. Karolina Wojtowicz Swoje badania prowadziła na nowotworowych liniach komórkowych tego raka. Aktualnie, mimo wielu wysiłków naukowców i lekarzy, chemioterapia nie jest całkowicie efektywna, dlatego statystyki przeżywalności są tak zatrważające. W związku z tym szuka się nowych substancji, które „przechytrzą” skomplikowane mechanizmy obronne komórek nowotworowych. Wśród nich znajdują się naturalnie występujące substancje, w tym piperyna, substancja występująca w niektórych gatunkach pieprzu. Wykazano jej cytotoksyczne właściwości na komórkach raka jajnika oraz wzmocnienie działania leków cytostatycznych.

W **publikacji #1** Dr n. med. Karolina Wojtowicz poddała badaniu przeciwnowotworowe działanie piperyny na ludzkie komórki raka jajnika oraz przeanalizowała mechanizmy molekularne, odpowiedzialne za działanie przeciwnowotworowe. Autorka wykorzystała lekooporną linię komórkową raka jajnika W1 i linie odporne na paklitaksel (PAC) i topotekan (TOP). Habilitantka przeanalizowała działanie cytotoksyczne piperyny i leków cytostatycznych za pomocą testu MTT. Wpływ piperyny na ekspresję białka określono metodą immunofluorescencji i Western blot. Dr n. med. Karolina Wojtowicz zbadała także wpływ piperyny na proliferację i migrację komórek. Zaobserwowała różny poziom oporności na piperynę pomiędzy liniami komórkowymi. Piperyna zwiększa działanie cytotoksyczne PAC i TOP w komórkach lekoopornych. Wykazała także wzrost ekspresji PTPRK skorelowany ze zmniejszonym poziomem pTYR po leczeniu piperyną i obniżoną ekspresją P-gp i BCRP. Zauważyła także spadek ekspresji COL3A1 i TGFB1 w badanych liniach komórkowych oraz zwiększoną ekspresję COL3A1 w pożywce z komórek W1PR2. Ekspresja białka Ki67 i tempo proliferacji komórek uległy obniżeniu po leczeniu piperyną. Piperyna znacząco hamowała migrację komórek W1TR. W świetle tych badań, piperynę można uznać za potencjalny środek przeciwnowotworowy, który może zwiększyć skuteczność chemioterapii u pacjentów chorych na nowotwory.

W **publikacji #2** Dr n. med. Karolina Wojtowicz za cel obrała wyjaśnienie mechanizmów lekooporności komórek nowotworowych podczas chemioterapii na podstawie badania związków macierzy pozakomórkowej, takich jak białko indukowane transformującym czynnikiem wzrostu beta (TGFB1). W tym badaniu Autorka chciała przeanalizować ekspresję genu i białka TGFB1 w różnych wrażliwych i lekoopornych liniach komórkowych raka jajnika, a także sprawdzić, czy TGFB1 może brać udział w odpowiedzi na topotekan (TOP) na bardzo wczesnych etapach leczenia. Badanie, stanowiące istotę tej publikacji przeprowadzono w ten sposób, że analizie poddano ekspresję TGFB1 (oceniano poziom ekspresji mRNA TGFB1, białka wewnątrzkomórkowego i zewnątrzkomórkowego) w różnych liniach komórkowych raka jajnika (A2780, A2780TR1, A2780TR2, W1, W1TR, SKOV-3, PEA1, PEA2 i PEO23). Habilitantka zaobserwowała zwiększenie poziomu mRNA TGFB1 w lekoopornych liniach komórkowych i liniach komórkowych z dodatnim receptorem estrogeny, co zostało poparte nadekspresją zarówno wewnątrzkomórkowego, jak i zewnątrzkomórkowego białka TGFB1. Wykazała także ekspresję TGFB1 po krótkim okresie inkubacji linii komórkowych raka jajnika z TOP. Opisane badanie wyraźnie wskazało, że ekspresja TGFB1 w liniach komórkowych raka jajnika sugeruje jego rolę w rozwoju lekooporności.





W **publikacji #3** Habilitantka skupiła się na ocenie fibroblastów związanych z nowotworem (CAF), które są jednym z najliczniejszych składników mikrośrodowiska nowotworu (TME). CAF powiązano z progresją nowotworu, przebudową macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM) i opornością na leczenie. Hamowanie CAF może być zatem skuteczną strategią leczenia raka. W tym badaniu Dr n. med. Karolina Wojtowicz sprawdziła, czy CAF wpływają na to, że wrażliwe na lek komórki raka jajnika stają się bardziej odporne. Habilitantka oceniła wpływ CAF na zmiany ekspresji genów i białek we wrażliwych komórkach raka jajnika. Przygotowała hodowle 2D, ale również 3D, aby zbadać rolę CAF w morfologii komórek nowotworowych. Autorka przeprowadziła szczegółową analizę wrażliwych na leki linii komórkowych raka jajnika (A2780 i W1) oraz wpływu CAF jajników na morfologię, ekspresję genów i białek komórek A2780 i W1. Dr n. med. Karolina Wojtowicz zaobserwowała zwiększenie poziomu mRNA ABCC5, CYP2C8, CYP2C9 i DHFR w liniach komórkowych, uzupełnionych pożywką z CAF. Wykazała również nadekspresję fibronektyny i obniżenie poziomu COL3A1 po suplementacji CAF. Wspólna hodowla z CAF zapobiegła tworzeniu się sferoidów w warunkach 3D. Autorzy wykazali, że proces lekooporności w komórkach raka jajnika jest uruchamiany przez CAF, które nie tylko symulują komórki nowotworowe w celu wytwarzania transporterów leków i produkcji specyficznych enzymów, ale także przebudowują TME w celu zwiększenia oporności na leki. Dr n. med. Karolina Wojtowicz jednoznacznie wykazała, że nadekspresja izoform CYP2C9 oraz CYP2C8 jest jedną z przyczyn zwiększenia oporności na leki cytostatyczne w komórkach raka jajnika. Jest to pierwsze tego typu doniesienie w literaturze, ponieważ nikt wcześniej nie wykazał wpływu cytochromu p450 w zwiększaniu oporności komórek nowotworowych na leki za pośrednictwem CAF. Na podstawie wyników badań, uzyskanych w tej pracy, można wysnuć wniosek, że zablokowanie aktywności CAF skutecznie ogranicza mechanizmy oporności na leki cytostatyczne w tkance nowotworowej. Dr n. med. Karolina Wojtowicz załączyła oświadczenia wszystkich współautorów powyższego cyklu prac, potwierdzające Jej wiodącą rolę w powstaniu tych publikacji.

Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że zaplanowane i przeprowadzone badania, opisane w publikacjach zgłoszonych jako szczególne osiągnięcie naukowe w postępowaniu habilitacyjnym stanowią istotną aktywność naukową i mieszczą się tematycznie w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki o zdrowiu.

Dane naukometryczne:

- Sumaryczna punktacja Impact Factor: 71,930, w tym dla prac poza cyklem: 59,922
- Informacja o liczbie cytowań publikacji wnioskodawcy, z oddzielnym uwzględnieniem autocytowań: liczba cytowań: 661 (wg Web of Science), w tym autocytowań: 88
- Informacja o posiadanym indeksie Hirscha: Indeks Hirscha = 14 (wg Web of Science)
- Informacja o liczbie punktów MNiSW: sumaryczna liczba punktów MNiSW: 1350, w tym dla prac poza cyklem: 1010.

W dorobku Dr n. med. Karolina Wojtowicz posiada 17 publikacji oryginalnych, zamieszczonych w czasopiśmie posiadających IF i jedną w czasopiśmie bez IF, a także 5 prac poglądowych, które ukazały się w czasopiśmie posiadających IF. Dorobek naukowy uzupełnia 8 komunikatów naukowych, które Habilitantka wygłosiła podczas zjazdów krajowych i zagranicznych. Kandydatka jest pierwszym autorem 5 publikacji poza cyklem, zgłoszonym jako osiągnięcie naukowe.





Dorobek publikacyjny Dr n. med. Karoliny Wojtowicz przed uzyskaniem stopnia doktora to 13 publikacji o łącznym wskaźniku IF=25,425, natomiast po uzyskaniu stopnia doktora to 10 prac o łącznym IF=34,497.

Należy podkreślić, że Habilitantka publikowała swoje prace jako współautorka w cenionych i wysoko punktowanych czasopismach, takich jak Biomed. Pharmacother., Biomed Res. Int., Int. J. Biochem. Cell Biol., J. Cancer, Oncol. Rep., Anticancer Res., Molecules, PLoS ONE, czy Int. J. Mol. Sci., co świadczy o znaczącej wartości przedstawianych tam wyników badań, docenionych przez recenzentów oraz o umiejętności pracy zespołowej. Ranga tych czasopism wskazuje, że prace badawcze, prowadzone przez Kandydatkę, są warte zaprezentowania szerokiemu gronu odbiorców. W większości prac Habilitantka jest pierwszą, drugą lub trzecią autorką, co podkreśla Jej istotną rolę w badaniach. Na zaangażowanie Dr n. med. Karoliny Wojtowicz w powstanie prac wskazują również dane, zamieszczone w każdej publikacji Jej współautorstwa, w których szczegółowo określono rolę poszczególnych autorów.

Dr n. med. Karolina Wojtowicz wykazała się również istotną aktywnością naukową, realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej:

1) W ramach współpracy z Polską Akademią Nauk we Wrocławiu, Kandydatka opublikowała następującą pracę:

Krawczyńska Agnieszka, Bielawska-Pohl Aleksandra, Wojtowicz Karolina, Jura Roksana, Paprocka Maria, Wojdat Elżbieta, Kozłowska Urszula, Klimczak Aleksandra, Grillon Catherine, Kieda Claudia, Duś Danuta. Expression and activity of multidrug resistance proteins in mature endothelial cells and their precursors: A challenging correlation. PLoS ONE 2017 : Vol. 12, nr 2, e0172371 [s. 1-19]. DOI: 10.1371/journal.pone.0172371; Impact Factor: 2.766; Punktacja MNiSW: 40.

2) W ramach współpracy z Boston University School of Medicine, Boston, USA, Habilitantka brała udział w realizacji projektu Harmonia 3 pt. „Badanie funkcji niekodujących RNA z krypt komórkowych w oporności wielolekowej nowotworów” (projekt finansowany przez Narodowe Centrum Nauki, numer: UMO-2012/06/M/NZ3/00054 czas trwania: 2013 r. – 2018 r., przyznane środki: 875 000,00 PLN).

Habilitantka wykazała się także posiadaniem osiągnięć dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę:

1) Koordynator zajęć dydaktycznych:

- Od 2015 roku jest koordynatorem przedmiotu Histologia dla kierunku studiów licencjackich Kosmetologia.

- W latach 2020-21 - Koordynator przedmiotu Histology and Embryology dla studentów medycyny w języku angielskim 6-year MD.

- Od 2021 roku jest koordynatorem przedmiotu Histology, cytology and embryology dla studentów kierunku lekarsko-dentystycznego w języku angielskim 5-year DDS.

- W latach 2021/22 była koordynatorem przedmiotu Histologia dla studentów kosmetologii na Państwowej Uczelni Stanisława Staszica w Pile.

- Od 2022 roku jest koordynatorem przedmiotu Histologia z Embriologią i Cytologią dla kierunku lekarsko-dentystycznego.

2) Od roku 2012 Dr n. med. Karolina Wojtowicz prowadzi zajęcia dydaktyczne ze studentami kierunków polsko- oraz anglojęzycznych.





Zajęcia polskojęzyczne:

- Ćwiczenia, seminaria oraz wykłady z histologii, histofizjologii jamy ustnej, cytofizjologii oraz embriologii dla studentów kierunku: lekarskiego, lekarsko- dentystycznego, kosmetologii, analityki medycznej oraz biotechnologii.

- W latach 2018/19 oraz 2019/20 Kandydatka prowadziła zajęcia „Wprowadzenie do badań naukowych”, których głównym celem było przygotowanie publikacji przeglądowej ze studentami kierunku lekarskiego.

Zajęcia anglojęzyczne:

- Ćwiczenia, seminaria oraz wykłady z histologii oraz histofizjologii jamy ustnej, prowadzone w języku angielskim, dla studentów kierunku: 6-year MD (Medicine Doctor/aktualnie Medicine), 5-year DDS (Doctor of Dental Surgery), Advanced MD Program (aktualnie Medicine).

- Dodatkowe zajęcia dla studentów 6-year MD z przedmiotu Evidence-Based Medicine, które miały charakter ćwiczeń laboratoryjnych.

3) W roku 2014 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

4) Habilitantka była promotorem pomocniczym trzech prac licencjackich dla kierunku Kosmetologia w roku 2016.

5) Dr n. med. Karolina Wojtowicz opracowała scenariusze do 3 filmów, prezentujących dokładną budowę histologiczną wybranych tkanek i narządów, udostępnione dla studentów na kanale YouTube w roku 2017.

6) Kandydatka była recenzentem dwóch prac magisterskich w roku 2023.

Dr n. med. Karolina Wojtowicz otrzymała cztery istotne nagrody za Swoją działalność:

1) Nagroda Steffena, za pracę doktorską w dziedzinie onkologii doświadczalnej, przyznana przez PAN- rok 2018;

2) Indywidualna Naukowa Nagroda Rektora UMP przyznana za rok 2017;

3) Zespołowa Naukowa Nagroda Rektora UMP, przyznana za działalność w 2015 oraz 2016 oraz 2019 roku;

4) Wyróżnienie rozprawy doktorskiej przez Wydział Lekarski II, UMP – rok 2017.

Biorąc pod uwagę powyższe, działalność dydaktyczną, organizacyjną i popularyzującą naukę Dr n. med. Karoliny Wojtowicz także oceniam pozytywnie.

Podsumowanie

Reasumując, po analizie i ocenie całokształtu działalności naukowej, organizacyjnej oraz na polu dydaktycznym, stwierdzam z głębokim przekonaniem, że Dr n. med. Karolina Wojtowicz spełnia wymagania określone w ustawie i w pełni zasługuje na stopień naukowy doktora habilitowanego, w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki o zdrowiu. Wyrażam jednoznacznie pozytywną opinię odnośnie spełnienia warunków posiadania znaczącego dorobku naukowego, stanowiącego wkład Habilitantki w rozwój dyscypliny nauki o zdrowiu, zawartych w art. 219 punkt 2b) i 3), 219 Ustawy 2.0 z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz.85), warunkujących uzyskanie stopnia doktora habilitowanego w reprezentowanej przez Dr n. med. Karolinie Wojtowicz dziedzinie i dyscyplinie.





Przedkładając Wysokiej Kapitulie Kolegium Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu moją całościową jednoznacznie pozytywną recenzję, wnoszę o dopuszczenie Dr n. med. Karoliny Wojtowicz do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Z wyrazami szacunku

KIEROWNIK
Zakładu Immunologii Doświadczalnej
Katedry Nauk Biomedycznych
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Ewelina Grywalska
prof. dr hab. n. med. Ewelina Grywalska

