



UNIwersytet Medyczny w Białymstoku
Wydział Farmaceutyczny
Z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej

Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych

15-089 Białystok, ul. Kilińskiego 1
Tel. (85) 748-57-41, FAX (85) 748-54-16

kbiel@umwb.edu.pl

Prof. dr hab. n. farm. Krzysztof Bielawski

Białystok, 29.05.2015.

OCENA

dorobku naukowo-badawczego, dydaktyczno-organizacyjnego i rozprawy habilitacyjnej dr n. farm. Katarzyny Błaszczak-Świątkiewicz, adiunkta w Zakładzie Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji Katedry Chemii Farmaceutycznej Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, wykonana na zlecenie Centralnej Komisji, w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych.

I. Dane biograficzne

Pani Katarzyna Błaszczak-Świątkiewicz urodziła się w 1973 roku w Łodzi. W latach 1993-1997 studiowała Farmację na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, gdzie uzyskała dyplom mgr farmacji w roku 1997. Po studiach została zatrudniona w macierzystej uczelni w Zakładzie Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji Katedry Chemii Farmaceutycznej początkowo na stanowisku asystenta, a następnie na stanowisku adiunkta. Stopień doktora nauk farmaceutycznych uzyskała w 2005 roku, nadany uchwałą Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Nowe pochodne chinazoliny o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej”. Od roku 2006 jest adiunktem w Zakładzie Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji Katedry Chemii Farmaceutycznej na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Główny nurt zainteresowań naukowych dr Katarzyny Błaszczak-Świątkiewicz dotyczy badań nad syntezą i oceną molekularnych mechanizmów działania proleków syntetycznych w terapii przeciwnowotworowej.

II. Ocena dorobku naukowo-badawczego

Dorobek naukowy dr Katarzyny Błaszczak-Świątkiewicz obejmuje 13 publikacji, 4 prace poglądowe, 2 zgłoszenia patentowe oraz 15 komunikatów konferencyjnych. W większości spośród oryginalnych prac jest pierwszym autorem. Prace te posiadają łączny IF = 15,714 lub 244 punktów MNiSW. Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS) wynosi 29, zaś indeks Hirscha według bazy Web of Science (WoS) wynosi 3. Z dorobku naukowego wyodrębniono 9 prac o łącznym IF = 13,40 (190 punktów MNiSW), stanowiących szczególne osiągnięcie (w myśl art.16 ust.2 Ustawy z 14 marca 2003, o stopniach naukowych i tytule naukowym, Dz.U. z 2003r., nr 65, poz.595, Dz.U. z 2005 r., nr. 164, poz. 1365, Dz.U. z 2011 r., nr.84, poz. 455).

W początkowym okresie działalności badawczej zainteresowanie Habilitantki skupione było na syntezie nowych skondensowanych układów heterocyklicznych zawierających pierścień chinazoliny i były realizowane w ramach grantu promotorskiego pod kierunkiem prof. dr. hab. Elżbiety Mikiciuk-Olasik. Efektem prac było otrzymanie szeregu nowych pochodnych chinazoliny o wysokiej aktywności cytotoksycznej. Wyniki tych badań wraz z dyskusją na temat prawdopodobnych mechanizmów działania przeciwnowotworowego tych związków zostały zamieszczone w pracy doktorskiej pt. „Nowe pochodne chinazoliny o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej” opublikowanej w roku 2005. Ponadto w przedstawionej pracy ustaliła jednorodność nowych pochodnych chinazoliny wybranym układem chromatografii cienkowarstwowej TLC oraz określiła ich trwałość metodą HPLC, którą uprzednio poddała optymalizacji i walidacji.

Kolejnym obszarem zainteresowań Habilitantki w tym okresie stanowiły radiofarmaceutyki. Pani Katarzyna Błaszczak-Świątkiewicz skupiła się poszukiwaniu nowych ligandów technetu, mogących znaleźć zastosowanie w radiofarmaceutykach przeznaczonych do obrazowania czynności różnorodnych narządów człowieka ze szczególną uwagą skierowaną na obrazowanie stanu i aktywności mózgu. Efektem tych badań są nowe związki będące zasadami Schiffa, które z uwagi na swoje właściwości fizykochemiczne zostały wykorzystane jako ligandy dla radiofarmaceutyków w pracach badawczych prowadzonych w Ośrodku Badań Jądrowych POLATOM Otwock-Świerk.

Uzyskane rezultaty badań prowadzonych przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora nauk farmaceutycznych stanowiły podstawę 4 prac badawczych, 1 publikacji przeglądowej oraz jednego zgłoszenia patentowego o łącznym współczynniku wpływu IF = 2,314 oraz 54 pkt. MNiSW. Prace te zostały opublikowane w latach 2000-2006. Osiągnięcia

te także przedstawiono w trakcie 9 konferencji naukowych o charakterze krajowym jak i międzynarodowym.

Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora nauk farmaceutycznych uwaga Habilitantki skupiła się na wykorzystaniu bioredukcyjnych właściwości wybranych proleków zdolnych w warunkach hipoksji występującej w obrębie komórek nowotworowych do przekształceń w związki o wysokiej cytotoksyczności. Pani Katarzyna Błaszczak-Świątkiewicz jest współautorką trzech prac przeglądowych dotyczących wpływu hipoksji na zmiany metabolizmu komórek nowotworowych oraz wykorzystania hipoksji w diagnostyce i terapii chorób nowotworowych opublikowanych w Wiadomościach Chemicznych i Journal of Oncology. Badania Habilitantki koncentrują się na aktualnych trendach w poszukiwaniu związków o bioredukcyjnym mechanizmie działania, eksplorując stosunkowo słabo poznane kierunki badawcze, co w konsekwencji może zaowocować wprowadzeniem selektywnych ligandów, jako narzędzi badawczych oraz związków o wieloreceptorowym mechanizmie działania, które mogą sprawdzić się w testach przedklinicznych. Możliwość zastosowania otrzymanych przy udziale Habilitantki nowych pochodnych benzimidazolu w terapii chorób nowotworowych została zastrzeżona zgłoszeniem patentowym P. 395184. Poznanie zależności struktura-aktywność w przypadku kontynuowania tych badań, pozwoli na opisanie nowych dokładniejszych wymogów przestrzennych i fizykochemicznych aktywnych połączeń. Obserwacje te posiadają, więc nie tylko walory poznawcze, ale mogą także mieć znaczenie praktyczne.

Całokształt działalności naukowo-badawczej dr Katarzyny Błaszczak-Świątkiewicz charakteryzuje spójność tematyczna. Jej podłożem jest zastosowanie narzędzi chemii medycznej do wyznaczania parametrów strukturalnych, a także do przewidywania aktywności biologicznej czy farmakologicznej testowanych związków. W okresie ostatnich dwóch lat Habilitantka uczestniczyła w szkoleniach w ramach programu ERASMUS STAFF TRAINING MOBILITY w Uniwersytecie w Wolverhampton w Anglii oraz w Uniwersytecie w Lizbonie w Portugalii. Pani dr Katarzyna Błaszczak-Świątkiewicz brała czynny udział w licznych konferencjach naukowych w kraju oraz w zjazdach międzynarodowych.

Załączona dokumentacja publikacyjna pozwala stwierdzić, że Kandydatka opanowała nowoczesny warsztat badawczy chemii leków, który przyczynił się do postępu w zakresie przewidywania aktywności biologicznej związków chemicznych oraz przysporzył Autorce tych osiągnięć wartościowego dorobku naukowego. Dotychczasowy dorobek naukowy świadczy o dojrzałości naukowej dr Katarzyny Błaszczak-Świątkiewicz i predysponuje ją do samodzielnej pracy naukowej.

III. Ocena osiągnięcia naukowego określonego w art.16 ust.2 Ustawy z 14 marca 2003, o stopniach naukowych i tytule naukowym, Dz.U. z 2003r., nr 65, poz.595, Dz.U. z 2005 r., nr. 164, poz. 1365, Dz.U. z 2011 r., nr.84, poz. 455).

Przedmiotem oceny znaczącego osiągnięcia naukowego jest cykl 9 prac współautorskich. Tematyka badawcza osiągnięcia naukowego Habilitantki jest konsekwencją poszukiwań nowych związków heterocyklicznych z grupy bioredukcyjnych proleków o wysokiej aktywności przeciwnowotworowej. Osiągnięcie naukowe pt. „Poszukiwanie nowych strategii terapii przeciwnowotworowej w aspekcie znoszenia lekooporności” stanowią prace doświadczalne o łącznym współczynniku oddziaływania IF = 13,40 (190 punktów MNiSW). We wszystkich 9 pracach opublikowanych w latach 2011-2015 dominująca rola dr Katarzyny Błaszczak-Świątkiewicz w koncepcji, organizacji pracy i przeprowadzeniu doświadczeń została potwierdzona stosownymi oświadczeniami współautorów. W 8 pracach Habilitantka jest pierwszym autorem zaś w pozostałej trzecim autorem. Na bardzo wysoką ocenę zasługuje umiejętność inspirowania i koordynowania badań zespołu interdyscyplinarnego przez Habilitantkę - większość przedstawionego do oceny dorobku to rezultaty badań farmaceutów, chemików i biochemików. W zespołach tych dr Katarzyna Błaszczak-Świątkiewicz odgrywa znaczącą rolę, współuczestnicząc w planowaniu i realizacji badań, wnosząc istotny wkład w całościowy ich rezultat - na co wskazują oświadczenia współautorów prac wraz z określeniem indywidualnego wkładu każdego z nich w powstanie poszczególnych publikacji.

Zamierzeniem Habilitantki było otrzymanie nowych związków o selektywnej cytotoksyczności w warunkach hipoksji. Badania objęły pochodne czterech grup związków chemicznych: benzimidazolu, benzimidazol-4,7-dionu, N-tlenku benzimidazolu oraz N-tlenku benzimidazolo-4,7-dionu. Przy wykorzystaniu metod klasycznej chemii organicznej Autorka osiągnięcia naukowego otrzymała 22 nieopisanych uprzednio związków o potencjalnej aktywności biologicznej, ustalając jednocześnie warunki reakcji utleniania pochodnych benzimidazolu i benzimidazolo-4,7-dionu do odpowiednich N-tlenków.

W kolejnym etapie Habilitantka dokonała analizy trwałości otrzymanych nowych związków chemicznych metodą HPLC lub UPLC poprzedzonej optymalizacją i walidacją wybranej metody chromatograficznej. Trwałość pochodnych benzimidazolu w 0,2% roztworze DMSO określiła techniką HPLC, natomiast parametry kinetycznej degradacji pochodnych benzimidazolo-4,7-dionu w różnych rozpuszczalnikach określiła metodą UPLC. Badanie biochemiczne prowadzone przez Habilitantkę wykazały, że nowe pochodne benzimidazolu w

stężeniu 0,1 µg/mL oraz 0,5 µg/mL hamują aktywności topoizomerazy I – kluczowego enzymu odpowiedzialnego za utrzymanie prawidłowej topologii DNA w procesie jego replikacji. Przy czym aktywność związków w stężeniu 0,1 µg/mL była zdecydowanie wyższa niż aktywność kamptotecyny – znanego inhibitora topoizomerazy I. Najwyższy stopień aktywności wykazały pochodne N-tlenku 5-nitrobenzimidazolu zawierające w swojej strukturze dodatkowo pierścień 2-nitrofenylowy względnie 4-chlorofenylowy. Pochodne z ugrupowaniem N-tlenku wykazują wyższą aktywność hamowania topoizomerazy I w porównaniu z pochodnymi benzimidazolu pozbawionego tego ugrupowania. Porównując aktywność pochodnych benzimidazolu w stosunku do aktywności pochodnych benzimidazolo-4,7-dionu wyższy stopień inhibicji wykazały pochodne benzimidazolo-4,7-dionu. Zależność aktywność-struktura w tej klasie pochodnych kształtowała się identycznie jak w grupie pochodnych benzimidazolu. W ostatnim etapie badań dr Katarzyna Błaszczak-Świątkiewicz podjęła się oceny aktywności biologicznej *in vitro* badanych związków na wybranych liniach komórek nowotworowych: ludzkiego czerniaka złośliwego WM115 oraz ludzkiego gruczolakoraka płuc A549. Analiza pochodnych benzimidazolu i benzimidazolo-4,7-dionu dotyczyła kwestii ich działania antyproliferacyjnego w warunkach normoksji i hipoksji. Wyniki przeprowadzonych przez Autorkę doświadczeń wskazały jednoznacznie, że zdecydowanie najlepsze właściwości cytotoksyczne posiadają pochodne N-tlenku benzimidazolo-4,7-dionu oraz N-tlenku benzimidazolu. Te dwie grupy pochodnych o strukturze N-tlenku charakteryzują się wysoką selektywnością do komórek nowotworowych w stanie niedotlenienia. Uzyskane przez Autorkę wyniki pozwalają wysunąć tezę, iż pochodne badanych związków wzbogacone o podstawnik 2-nitrofenylowy oraz 4-chlorofenylowy to potencjalne bioredukcyjne związki, o selektywnej, cytotoksycznej aktywności w warunkach niedotlenienia. Pochodna N-tlenku benzimidazolo-4,7-dionu o najsilniejszych właściwościach antyproliferacyjnych w badanych hodowlach komórek nowotworowych posiada współczynnik cytotoksyczności normoksja/hipoksja 4,31 co klasyfikuje ten związek na poziomie aktywności zbliżonej do tirapazaminy – znanego związku przeciwnowotworowego, dla którego ten współczynnik wynosi 4,61.

Powyższe badania stanowią oryginalny i twórczy wkład do metodologii projektowania nowych heterocyklicznych pochodnych benzimidazolu i benzimidazolo-4,7-dionu o aktywności przeciwnowotworowej. Powyższe badania realizowane były w ramach grantu badawczego MNISW nr N N405 423139 realizowanego w latach 2011-2013 oraz projektów badawczych finansowanych w ramach działalności statutowej macierzystej uczelni. Pozwoliło to rozwinąć szeroką współpracę z wieloma krajowymi i zagranicznymi ośrodkami naukowymi. Za działalność naukową Habilitantka został wyróżniona dwoma nagrodami trzema nagrodami Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Podjęte przez Habilitantkę badania, precyzyjne sformułowanie ich celu, zakresu i sposobu przeprowadzenia doświadczeń uważam za przemyślane i dobrze wykonane. Protokół badań stanowi starannie przygotowany plan badawczy. Zwrócono w nim uwagę na wiele elementów warsztatowych zapewniających powtarzalność i wiarygodność wyników.

Reasumując, przedstawiona do oceny rozprawa habilitacyjna dr Katarzyny Błaszczak-Świątkiewicz pt. „Poszukiwanie nowych strategii terapii przeciwnowotworowej w aspekcie znoszenia lekooporności” cechuje się istotnymi walorami, do których zalicza się adekwatną do postawionych zadań metodykę, aktualność i wartość praktyczną uzyskanych wyników oraz wartościową dyskusję dowodzącą wiedzy i opanowania tematu przez Autorkę.

IV. Ocena dorobku dydaktyczno-organizacyjnego

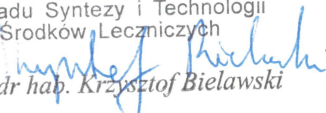
Pani dr Katarzyny Błaszczak-Świątkiewicz posiada doświadczenie dydaktyczne z zakresu chemii leków, analizy strukturalnej środków farmaceutycznych, analizy jakościowej i ilościowej chemioterapeutyków oraz analizy chromatograficznej leków. Habilitantka jest także utalentowanym dydaktykiem, była opiekunem i recenzentem licznych prac magisterskich wykonanych w Zakładzie Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji. Jest opiekunem naukowym studentów rozwijających swoje zainteresowania oraz umiejętności w projektowaniu nowych substancji leczniczych w ramach działającego w Zakładzie koła naukowego. Pani dr Katarzyny Błaszczak-Świątkiewicz jest także opiekunem staży aptecznych studentów wydziału farmacji Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z racji swojej pracy jako aptekarz. Prowadzi także zajęcia o tematyce nanofarmacji dla uczestników studiów doktoranckich Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Reasumując stwierdzam, że Pani dr Katarzyny Błaszczak-Świątkiewicz jest doświadczonym dydaktykiem i sprawnym organizatorem.

IV. Wniosek końcowy

Dorobek naukowy dr Katarzyny Błaszczak-Świątkiewicz obejmuje 13 publikacji, 4 prace poglądowe, 2 zgłoszenia patentowe oraz 15 komunikatów konferencyjnych. W większości spośród oryginalnych prac jest pierwszym autorem. Prace te posiadają łączny IF = 15,714 lub 244 punktów MNiSW. Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS) wynosi 29, zaś indeks Hirscha według bazy Web of Science (WoS) wynosi 3. Z dorobku naukowego wyodrębniono 9 prac o łącznym IF = 13,40 (190 punktów MNiSW), stanowiących szczególne osiągnięcie (w myśl art.16 ust.2 Ustawy z 14 marca 2003, o

stopniach naukowych i tytule naukowym, Dz.U. z 2003r., nr 65, poz.595, Dz.U. z 2005 r., nr. 164, poz. 1365, Dz.U. z 2011 r., nr.84, poz. 455). Wyniki tych badań wnoszą oryginalne spostrzeżenia do wiedzy o projektowaniu nowych heterocyklicznych pochodnych benzimidazolu i benzimidazolo-4,7-dionu o wysokiej aktywności przeciwnowotworowej. Stanowią one indywidualny wkład Kandydatki do wiedzy o projektowaniu leków z grupy pochodnych heterocyklicznych związków aromatycznych. Badania wykonano przy użyciu nowoczesnych technik chemii analitycznej i chemii organicznej. Na uwagę zasługuje aktywna działalność dydaktyczna i organizacyjna Habilitantki. Przedstawiony dorobek oprócz charakteru poznawczego, stwarza możliwości praktycznego zastosowania, wskazuje również na istotny wkład Pani dr Katarzyny Błaszczak-Świątkiewicz w rozwój nauk farmaceutycznych.

Po dokładnym zapoznaniu się z całokształtem dorobku naukowego dr Katarzyny Błaszczak-Świątkiewicz i Jej rozprawą habilitacyjną przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie Pani dr Katarzyny Błaszczak-Świątkiewicz do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

KIEROWNIK
Zakładu Syntezy i Technologii
Środków Leczniczych

prof. dr hab. Krzysztof Bielawski