



Sosnowiec, 02.06.2015 r.

OCENA

całokształtu dorobku naukowego oraz działalności dydaktycznej i organizacyjnej
Pani dr n. farm. Katarzyny Błaszczak-Świątkiewicz w związku z postępowaniem o nadanie Jej
stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych

1. Wykształcenie, uzyskane stopnie naukowe i przebieg pracy zawodowej

Pani dr n. farm. Katarzyna Błaszczak-Świątkiewicz ukończyła w roku 1997 studia na Wydziale Farmaceutycznym Akademii Medycznej w Łodzi, uzyskując tytuł zawodowy magistra farmacji. Stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych nadała Jej w roku 2005 Rada Wydziału tegoż Wydziału na podstawie dysertacji, pt.: „Nowe pochodne chinazoliny o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej”, której promotorem była prof. dr hab. Elżbieta Mikiciuk-Olasik. Rozprawa ta została wyróżniona decyzją Rady Wydziału. W roku 2000 Habilitantka ukończyła specjalizację I stopnia z zakresu farmacji aptecznej.

Przebieg pracy zawodowej Pani dr n. farm. K. Błaszczak-Świątkiewicz związany jest z Wydziałem Farmaceutycznym Akademii Medycznej w Łodzi/Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Bezpośrednio po ukończeniu studiów rozpoczęła pracę na stanowisku asystenta w Zakładzie Chemii Farmaceutycznej i Analizy Leków Katedry Chemii Farmaceutycznej i Biochemii, a następnie, od roku 2006 na stanowisku adiunkta, w Zakładzie Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji Katedry Chemii Farmaceutycznej, gdzie pracuje do dnia dzisiejszego.

2. Ocena dorobku naukowego

Dotychczasowy dorobek naukowy dr n. farm. K. Błaszczak-Świątkiewicz, stanowi łącznie 17 prac naukowych, w tym 4 przed uzyskaniem stopnia doktora, 2 zgłoszenia patentowe oraz 15 komunikatów zjazdowych prezentowanych na krajowych i międzynarodowych zjazdach i sympozjach naukowych. W 13 pracach Habilitantka jest pierwszym autorem, w 2 drugim autorem, w jednym zgłoszeniu patentowym pierwszym autorem. Sumaryczna wartość współczynnika oddziaływania IF, zgodnie z rokiem opublikowania, za prace (bez streszczeń) wynosi 15,714, a punktacja KBN/MNiSW 244. Wiele prac ukazało się w renomowanych

czasopismach międzynarodowych o zróżnicowanych wartościach IF (2,165 – 0,624), m. in. takich, jak: *Pharmacological Reports* (IF=2,165), *Molecules* (IF=2,095), *Biomedicine and Pharmacotherapy* (IF=2,108), *Liquid Chromatography and Related Technologies* (IF=0,814). Prace te były wielokrotnie cytowane w literaturze światowej. Według Web of Science liczba ich cytowań wynosiła 29, a index Hirscha jest równy $H = 3$. Powyższe dane wskazują, że pod względem parametrycznym oceniany dorobek naukowy upoważnia Habilitantkę do ubiegania się o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego.

2.1. Ocena dorobku naukowego nie wchodzącego w zakres rozprawy habilitacyjnej

Zainteresowania naukowe dr n. farm. K. Błaszczak-Świątkiewicz koncentrowały się wokół badań, prowadzonych w zespole prof. dr hab. Elżbiety Mikiciuk-Olasik, nad poszukiwaniem nowych substancji o właściwościach bio redukcyjnych i selektywnej aktywności przeciwnowotworowej w warunkach hipoksji. Ważnym kierunkiem tego nurtu działalności były badania dotyczące nowych pochodnych chinazoliny o wysokiej aktywności cytotoksycznej, przedstawione w formie zgłoszenia patentowego (Nr 331670, 2000), jak również ocena jednorodności i trwałości tych związków w oparciu o metody chromatograficzne TLC i HPLC. Wysoko należy ocenić udział Habilitantki w pracach nad poszukiwaniem nowych radiofarmaceutyków, o charakterze zasad Schiffa i potencjalnym znaczeniu do obrazowania czynności narządów. Badania te prowadzono we współpracy z Ośrodkiem Badań Jądrowych POLATOM. Wyniki powyższych badań, pochodzących z okresu przed uzyskaniem stopnia doktora, zostały opublikowane w 4 pracach oryginalnych, 1 publikacji przeglądowej o łącznej wartości współczynnika $IF = 2,314$ i punktacji KBN/MNiSW równej 54 oraz jednym zgłoszeniu patentowym.

2.2. Ocena osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę habilitacji

Osiągnięcie naukowe, dr n. farm. K. Błaszczak-Świątkiewicz, stanowiące podstawę ubiegania się o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego stanowi cykl 9 monotematycznych publikacji zebranych pod wspólnym tytułem: „Poszukiwanie nowych strategii terapii przeciwnowotworowej w aspekcie znoszenia lekooporności”. Wszystkie prace ukazały się w czasopismach anglojęzycznych o zasięgu międzynarodowym, np.: *Pharmacological Reports* (IF=2,165), *Molecules* (IF=2,095), *Biomedicine and Pharmacotherapy* (IF=2,108), *Liquid Chromatography and Related Technologies* (IF=0,706), *Acta Biochemica Polonica* (IF=1,389), *Acta Poloniae Pharmaceutica in Drug Research* (IF=0,693). Łączna wartość współczynnika oddziaływania IF dla publikacji

stanowiących osiągnięcie naukowe wynosi 13,4, a punktacja KBN/MNiSW 190. Prace te opublikowane zostały w latach 2011-2015, z tego aż 5 pozycji w latach 2014-2015, co wskazuje na aktualność zaprezentowanych wyników. Pomimo, że wszystkie prace są wieloautorskie, to pozostali współautorzy złożyli stosowne oświadczenia, z których wynika, że dr n. farm. K. Błaszczak-Świątkiewicz była autorem koncepcji badawczej przedstawionej w cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe, przeprowadziła analizę i interpretację wyników, przygotowała manuskrypty do druku. Należy zauważyć, że w 8 pracach Habilitantka jest pierwszym autorem i autorem do korespondencji, co dobrze rokuje dla Jej przyszłej działalności naukowej jako samodzielnego pracownika naukowego, realizującego badania w zespołach interdyscyplinarnych.

Celem badań wchodzących w skład osiągnięcia naukowego dr n. farm. K. Błaszczak-Świątkiewicz była synteza nowych związków heterocyklicznych o właściwościach bio redukcyjnych, wykazujących selektywne działanie cytotoksyczne w warunkach hipoksji, która jest charakterystyczną cechą wielu typów nowotworów. Istotnym elementem tych badań była również ocena aktywności przeciwnowotworowej *in vitro* otrzymanych związków oraz poznanie molekularnych mechanizmów ich cytotoksycznego działania. Wybór tematyki badawczej dotyczącej poszukiwania nowych związków chemicznych, z grupy benzimidazolu oraz benzimidazolo-4,7-dionu i ich N-tlenków, mogących znaleźć zastosowanie w terapii przeciwnowotworowej, ze względów poznawczych jak i społecznych uważam za całkiem uzasadniony i zasługuje na uznanie.

Postępując w sposób logiczny i konsekwentny Kandydatka w pierwszej kolejności podjęła się przeprowadzenia syntezy zaplanowanych pochodnych benzimidazolu, w oparciu o opisane w literaturze metody, z uwzględnieniem własnych modyfikacji, w dwóch wariantach: poprzez bezpośrednią cyklokondensację 4-podstawionego-1,2-diaminobenzenu z wybranymi aldehydami aromatycznymi oraz drugi, alternatywny sposób, poprzez etap zasady Schiffa jako związków pośrednich i ich cyklizację do produktów końcowych. W następnym etapie syntetycznym Habilitantka wykorzystując reakcje kondensacji 3,6-dimetoksy-1,2-diaminobenzenu z wybranymi aromatycznymi aldehydami, poprzez etap powstania 2-podstawionego-4,7-dimetoksybenzoimidazolu otrzymała 2-podstawione pochodne benzimidazolo-4,7-dionu. Końcowe produkty benzimidazolu i benzimidazolo-4,7-dionu utleniła nadtlakiem wodoru do odpowiednich N-tlenków. Przyjęta strategia działania pozwoliła uzyskać w prosty i wydajny sposób 22 nowych związków o zróżnicowanych właściwościach strukturalnych, których budowę potwierdziła metodami spektroskopowymi ^1H , ^{13}C NMR, IR i spektrometrią masową. Interesującym fragmentem tych badań jest analiza

rentgenostrukturalna związku oznaczonego numerem 9, potwierdzająca budowę i wskazująca na jego występowanie w postaci solwatomorfów o konfiguracji cis i trans, w których cząsteczki rozpuszczalnika, tj. wody i DMF, powiązane są międzycząsteczkowymi wiązaniami wodorowymi.

Rozszerzeniem tego kierunku badań była ocena trwałości wybranych pochodnych z poszczególnych grup otrzymanych związków w warunkach odpowiadających środowisku planowanych badań biochemicznych. Analizy chromatograficzne przy zastosowaniu metod HPLC i UPLC wykazały, że otrzymane benzimidazole i benzimidazolo-4,7-diony, jak również ich N-tlenki, charakteryzują się dobrymi parametrami stabilności w roztworach stosowanych w badaniach *in vitro*.

Druga część badań Habilitantki obejmowała ocenę aktywności biologicznych otrzymanych benzimidazoli i benzimidazolo-4,7-dionów oraz ich N-tlenków. Spośród przebadanych związków najkorzystniejszą zdolność hamowania aktywności ludzkiej topoizomazy I posiadają pochodne N-tlenków benzimidazolo-4,7-dionów, zawierające w pozycji C-2 grupę 2-nitrofenylową lub 4-chlorofenylową, o działaniu przewyższającym aktywność kamptotecyny. Badania aktywności przeciwnowotworowej w odniesieniu do komórek ludzkiego czerniaka złośliwego WM115 (dla pochodnych benzimidazolo-4,7-dionów) i ludzkiego gruczolaka płuc A549 (dla pochodnych benzimidazolo-4,7-dionów i benzimidazoli) oraz ocena biogodności, wpływu na proces apoptozy i stopień uszkodzenia struktury DNA, a także analiza struktura-aktywność przyniosły wiele interesujących uogólnień o znaczeniu poznawczym i praktycznym. Najbardziej aktywne pochodne zawierają podstawniki: 2-nitrofenylowy lub 4-chlorofenylowy oraz ugrupowanie N-tlenkowe. W tym ostatnim przypadku Habilitantka zaobserwowała znaczną selektywność działania cytotoksycznego w warunkach hipoksji, co wskazuje, że N-tlenki badanych związków posiadają właściwości bioredukcyjne, istotne dla pokonania lekooporności guzów litych.

Dodatkowy fragment badań, w których uczestniczyła Habilitantka, dotyczył analizy zależności struktura-aktywność pochodnych zawierających podstawnik 6-hydrazynonikotynoamidowy lub 4-fluorobenzamidowy, połączony mostkiem alkilowym z 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroakrydyną gdzie określono wpływ podstawowych elementów strukturalnych na aktywność cytotoksyczną wobec komórek ludzkiego gruczolaka płuc A549 oraz na proces apoptozy.

Należy podkreślić, że dr n. farm. K. Błaszczak-Świątkiewicz uczestniczyła w latach 2003-2005 w realizacji projektu badawczego promotorskiego, pt.: „Nowe pochodne chinazoliny o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej”, jako główny wykonawca

oraz w latach 2011-2013 jako kierownik projektu badawczego własnego, pt.: „Nowe skondensowane układy heterocykliczne jako potencjalne chemioterapeutyki”, finansowanego przez MNiSW. Ponadto kierowała w latach 2010-2015 dwoma projektami, tzw. prace własne macierzystej Uczelni, pt.: „Poszukiwanie nowych związków o przeciwnowotworowej aktywności” i „Nowe związki heterocykliczne o potencjalnych właściwościach cytotoksycznych – ocena aktywności biologicznej”. Za działalność naukową została wyróżniona trzema nagrodami JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Dorobek naukowy dr n. farm. K. Błaszczak-Świątkiewicz oceniam wysoko, przede wszystkim pod względem jego wartości merytorycznych. Uzyskane przez Kandydatkę osiągnięcia naukowe wnoszą istotny wkład w rozwój badań nad chemią i biologią układów heterocyklicznych z grupy benzimidazoli i benzimidazolo-4,7-dionów o bioredukcyjnych właściwościach w warunkach hipoksji. Dowodzą one również o znacznej dojrzałości naukowej Habilitantki i predysponują ją do samodzielnej pracy badawczej. Wykazała umiejętność zdobywania środków finansowych na prowadzenie badań naukowych. Wyniki przeprowadzonych badań opublikowała w międzynarodowych czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania. Analiza dorobku naukowego po uzyskaniu stopnia doktora świadczy, że został on znacznie powiększony pod względem nie tylko liczby prac, ale także ich wartości naukowej.

3. Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Dr n. farm. K. Błaszczak-Świątkiewicz jest doświadczonym i cenionym nauczycielem akademickim. Od roku 1997 prowadzi na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Łodzi zajęcia laboratoryjne z *chemii leków* oraz fakultety poświęcone promocji zdrowia dla studentów II i IV roku. Prowadziła również zajęcia z *analizy strukturalnej środków farmaceutycznych, analizy chromatograficznej leków i analizy jakościowej i ilościowej chemioterapeutyków*. Habilitantka była również opiekunem 14 prac magisterskich, sprawuje opiekę nad Kołem Naukowym działającym przy Zakładzie Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji. Jest opiekunem studentów odbywających praktyki w aptekach, bierze czynny udział w prowadzeniu kursów specjalizacyjnych dla farmaceutów. Prowadzi również zajęcia z *nanofarmacji* dla słuchaczy studiów doktoranckich przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi. W ramach działalności usługowej wykonuje analizę farmakopealną wody oczyszczonej, wytwarzanej w aptekach i przedsiębiorstwach badawczo-rozwojowych.

Dr n. farm. K. Błaszczak-Świątkiewicz posiada specjalizacje I stopnia z farmacji aptecznej, odbyła wiele krajowych i zagranicznych kursów oraz szkoleń o charakterze dydaktycznym jak i naukowym (m.in. w ramach programu Erasmus). Uczestniczyła we współpracy naukowej z ośrodkami krajowymi i zagranicznymi, m. in. Ośrodkiem Radioizotopów POLATOM, Otwock; Zakładem Rentgenografii Strukturalnej, PŁ; Department of Pharmaceutical Chemistry and Therapeutics, Faculty of Pharmacy, University of Lisbona; Research Institute in Healthcare Science, Faculty of Science and Engineering, University of Wolverhampton

Ważnym elementem pracy na rzecz środowisk naukowych w kraju i za granicą jest recenzowanie przez Kandydatkę prac nadsyłanych do druku w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, takich jak: *Journal of Cancer Research and Therapy*, *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies*, *Medicinal Chemistry Research*. Habilitantka odbyła dwa staże w zagranicznych ośrodkach: Research Institute in Healthcare Science, Faculty of Science and Engineering, University of Wolverhampton (Anglia, 2014 r.) i Department of Pharmaceutical Chemistry and Therapeutics, Faculty of Pharmacy, University of Lisbona (Portugalia, 2014 r.).

4. Wniosek końcowy

Po zapoznaniu się z całokształtem dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego oraz osiągnięciem naukowym w postaci 9 monotematycznych publikacji uważam, że dr n. farm. K. Błaszczak-Świątkiewicz spełnia wymogi stawiane Kandydatowi do stopnia naukowego doktora habilitowanego. Wiedza i umiejętności jakie posiada Habilitantka potwierdzają zdolność do współpracy, prowadzenia samodzielnych badań naukowych i pozyskiwania środków finansowych na ich realizację. Wnoszę zatem do Komisji Habilitacyjnej powołanej przez Centralną Komisję ds. Stopni i Tytułów o dopuszczenie dr n. farm. Katarzyny Błaszczak-Świątkiewicz do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauk farmaceutycznych.



Prof. dr hab. n. farm. Stanisław Boryczka