



UNIWERSYTET MEDYCZNY w Lublinie
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY z Oddziałem Analityki Medycznej
Katedra i Zakład Chemii Leków
20-090 Lublin, ul. K. Jaczewskiego 4
tel. 81 448 73 82, fax 81 448 73 81
e.mail: anna.gumieniczek@umlub.pl



Lublin, 19.07.2019

Prof. dr hab. Anna Gumieniczek

Recenzja osiągnięcia habilitacyjnego, całokształtu dorobku naukowego oraz działalności dydaktycznej i organizacyjnej Pani dr Magdaleny Markowicz-Piaseckiej w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych

Informacje ogólne i sumaryczny dorobek naukowy

Dr Magdalena Markowicz-Piasecka ukończyła studia na kierunku farmacja (specjalność farmacja kliniczna) na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (UMŁ) w roku 2009. Pracę magisterską pt. „*Ocena wpływu ekstraktu z aronii czarnoowocowej na proces krzepnięcia i fibrynolizy*” wykonała pod kierunkiem prof. dr hab. Elżbiety Mikiciuk-Olasik. W tym samym roku została studentką studiów doktoranckich w macierzystej Uczelni. W roku 2011 podjęła pracę na stanowisku asystenta w Zakładzie Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji UMŁ. W roku 2013 uzyskała stopień doktora nauk farmaceutycznych na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „*Use of dendrimers in the preparation technology of iminodiacetic acid derivatives as diagnostics agents for nuclear magnetic resonance tomography*” wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. Elżbiety Mikiciuk-Olasik i dr hab. Pawła Szymańskiego. Od roku 2015 pracuje w Zakładzie Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji UMŁ na stanowisku adiunkta.

Całkowity dorobek naukowy dr Magdaleny Markowicz-Piaseckiej (stan na dzień 18.04.2019) obejmuje 41 publikacji pełnotekstowych, 1 rozdział w monografii międzynarodowej i 14 doniesień zjazdowych. Sumaryczna wartość współczynnika IF dla tych prac wynosi 76,645 (821 punktów KBN/MNiSW), liczba cytowań według bazy Web of Science wynosi 292, a indeks Hirscha 9. Dr Markowicz-Piasecka jest także autorem 14 recenzji dla czasopism branżowych posiadających współczynnik IF.

Od 2017 roku Kandydatka jest członkiem International Transmembrane Transporter Society.

Ocena dorobku naukowego przed uzyskaniem stopnia doktora

Dorobek naukowy dr Magdaleny Markowicz-Piaseckiej przed uzyskaniem stopnia doktora to 10 prac oryginalnych oraz 7 prac przeglądowych o łącznej wartości IF 16,339. Ten okres działalności to również 7 doniesień zjazdowych.

Działalność naukową Habilitantka rozpoczęła już podczas studiów, pracując w Studenckim Kole Naukowym, gdzie brała udział w realizacji projektów badawczych dotyczących wpływu nowych substancji aktywnych na układ krzepnięcia i fibrynolizy. W czasie studiów doktoranckich prowadziła badania nad wykorzystaniem dendrymerów poliamidoaminowych (PAMAM) jako nośników pochodnych kwasu iminodiocetowego przeznaczonych do diagnostyki chorób wątroby. Potencjał dendrymerów PAMAM jako nośników oceniała przy użyciu spektrofotometrycznej metody rozpuszczalności wagowej oraz spektroskopii ^1H NMR i 2D-NOESY. Przedmiotem prowadzonych badań była też synteza nowych związków zbudowanych z dendrymerów PAMAM i gadolinowych kompleksów kwasu iminodiocetowego. Otrzymane pochodne badała między innymi pod kątem ich toksyczności względem komórek śródbłonna i wpływu na hemostazę osoczną. W trakcie studiów doktoranckich uczestniczyła także w innych badaniach prowadzonych w Zakładzie Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji. Badała między innymi wpływ pochodnych tetrahydroakrydyny i cyklopentacholiny na aktywność acetylocholinoesterazy (AChE) i butyrylocholinoesterazy (BChE). Kontynuowała także prace nad określeniem wpływu ekstraktów z aronii czarnoowocowej na proces krzepnięcia i fibrynolizy u pacjentów z zespołem metabolicznym.

W tym czasie Kandydatka była kierownikiem projektu dla Młodych Naukowców finansowanego przez MNiSW oraz głównym wykonawcą jednego i wykonawcą dwóch grantów badawczych MNiSW.

W tym okresie Dr Markowicz-Piasecka podnosiła swoje umiejętności, uczestnicząc w szkoleniach w kraju i zagranicą, dotyczących nowoczesnych metod instrumentalnych, dobrej praktyki laboratoryjnej, pozyskiwania funduszy z projektów europejskich, zarządzania własnością intelektualną i komercjalizacji wyników badań naukowych.

W roku 2012 uzyskała I Nagrodę podczas Konferencji Katedry Chorób Wewnętrznych i Kardiologii UMŁ „Farmakoterapia-dziś i jutro” oraz nagrodę naukową JM Rektora UMŁ.

Ocena dorobku naukowego po uzyskaniu stopnia doktora z wyłączeniem prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

Dorobek naukowy Habilitantki w tym okresie to 10 prac oryginalnych, 5 prac przeglądowych, 7 doniesień zjazdowych (w tym 2 wygłoszone referaty) oraz 1 rozdział w monografii międzynarodowej. Sumaryczna wartość współczynnika IF dla tych prac wynosi 27,957.

Po obronie pracy doktorskiej Habilitantka kontynuowała badania dotyczące aktywności biologicznej dendrymerów PAMAM, a szczególnie ich wpływu na hemostazę osoczną oraz na ludzkie komórki śródbłonna naczyniowego żyły pępowinowej (HUVEC). Kontynuowała także badania nad aktywnością pochodnych kwasu iminodioctowego, metylowych, a następnie metoksyowych, w zakresie aktywacji układu krzepnięcia i fibrynolizy oraz ich potencjalnej erytrotoksyczności. Pod tym kątem badane były też otrzymane przy Jej udziale gadolinowe kompleksy z ww. pochodnymi kwasu imidodioctowego oraz połączenia tych kompleksów z dendrymerami PAMAM. Dla tych połączeń wykonała dodatkowo badania *in vivo* pod kątem oceny ich właściwości obrazujących. Badania te zostały wykonane we współpracy z Zakładem Radiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. W tym okresie Habilitantka rozpoczęła szereg innych współprac naukowych z katedrami macierzystej Uczelni oraz firmami farmaceutycznymi, badając nowe pochodne rutenu o potencjalnych właściwościach przeciwnowotworowych, nowe poliamidowe pochodne z podstawnikami bicyklicznymi, heksachloronaftalen, ekstrakty z kwiatów *Prunus spinosa*, pochodne aryliidenochromanonów i flawanonów o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej, wybrane katechiny oraz procyjanidyny z nasion orzecha arachidonowego. Wymienione związki i surowce były oceniane pod kątem ich wpływu na układ krzepnięcia i fibrynolizy oraz na integralność błony erytrocytarnej.

Drugim kierunkiem badawczym stała się ocena nowych związków w kierunku hamowania aktywności AChE oraz BChE. W tym zakresie badane były m.in. katechiny oraz procyjanidyny orzecha arachidonowego (we współpracy z firmą Planta Analytica LCC) oraz nowe inhibitory fosfodiesterazy X (we współpracy z firmą Celon Pharma). Habilitantka prowadziła/prowodzi także badania nad biogodnością zawiesin tlenku grafenu zsyntezowanych w Instytucie Technologii Materiałów Elektronicznych w Warszawie, badając ich wpływ na morfologię erytrocytów oraz na komórki śródbłonna naczyniowego. Prowadzi też badania nad nowymi inhibitorami AChE i BChE, w tym lekami neuroleptycznymi, pod kątem ich potencjalnego zastosowania w terapii choroby Alzheimer'a.

Bardzo ważnym aspektem działalności naukowej Kandydatki jest współpraca z zespołem dr Kristiiny Huttunen (School of Pharmacy, University of Eastern Finland). W zespole tym badane są właściwości metforminy, uznanego leku przeciwcukrzycowego, w aspekcie zastosowania go w innych problemach terapeutycznych, m.in. w chorobach nowotworowych i neurodegeneracyjnych. Zespół pracuje także nad syntezą nowych pochodnych biguanidu o potencjalnym zastosowaniu terapeutycznym, w tym połączeń o lepszych parametrach farmakokinetycznych niż macierzysta metformina. Habilitantka pracując w zespole dr Huttunen (w trakcie kilku pobytów w ramach programu Erasmus Plus i oraz 3-miesięcznego stażu naukowego) zajmowała się m.in. rolą transporterów kationów organicznych w wychwycie komórkowym metforminy oraz jej pochodnych. Badania nad aktywnością biologiczną nowych pochodnych metforminy stały się tematem prac włączonych do cyklu habilitacyjnego, omówionego poniżej. Badania te są kontynuowane w celu wykonania analizy zależności pomiędzy budową biguanidów a ich aktywnością biologiczną, a następnie w celu zaprojektowania kolejnych pochodnych metforminy o korzystniejszych właściwościach. Habilitantka w ramach tej współpracy badała/bada także nowe pochodne ketoprofenu, które są substratami dla transportera aminokwasów LAT-1 oraz nowo zsyntezowane inhibitory tych transporterów.

Kandydatka zrealizowała bądź realizuje szereg projektów badawczych finansowanych ze źródeł zewnętrznych oraz uczelninych. Dotychczas była bądź nadal jest kierownikiem kilku grantów, tj. 1 grantu NCN SONATA dotyczącego poszukiwania nowych pochodnych metforminy, 2 projektów dla Młodych Naukowców dotyczących oceny wpływu dendrymerów PAMAM na proces krzepnięcia finansowanych przez MNiSW oraz 2 projektów prowadzonych w ramach działalności statutowej UMŁ.

Oprócz wyjazdów naukowych do Finlandii odbyła też krótkoterminowy staż naukowy w Uniwersytecie w Wolverhampton (Wielka Brytania). W 2015 roku Habilitantka ukończyła specjalizację w zakresie farmacji aptecznej. Odbyła także kurs dotyczący technik *in vitro* do badania biogodności nanomateriałów oraz inne szkolenia w kraju i zagranicą, np. w zakresie technik biznesowych w ochronie zdrowia. W tym czasie Habilitantka była laureatką 7 nagród naukowych JM Rektora UMŁ.

**Ocena osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę procedury habilitacyjnej pt.:
„Poszukiwanie nowego potencjału farmakologicznego metforminy i jej pochodnych”**

Osiągnięcie habilitacyjne stanowi cykl 9 publikacji dotyczących właściwości i potencjalnych zastosowań terapeutycznych metforminy oraz jej pochodnych, zsyntezowanych przez zespół dr Kristiiny Huttunen.

Dwie pierwsze publikacje stanowią prace przeglądowe dotyczące właściwości metforminy, w tym jej wpływu na układ sercowo-naczyniowy, profil lipidowy oraz krzepnięcie i fibrynolizę, a także na procesy neurologiczne, napisane w celu usystematyzowania aktualnej wiedzy na temat zastosowania metforminy w terapii cukrzycy oraz jej dodatkowych działań, przeciwzapalnego, przeciwnowotworowego czy przeciwstarzeniowego, w tym potencjalnego zastosowania w terapii choroby Alzheimera. Kolejne publikacje włączone do cyklu dotyczą badania wpływu metforminy oraz jej tioalkilowych i sulfonamidowych pochodnych na wybrane parametry hemostazy osoczowej i naczyniowej oraz dodatkowo na aktywność esteraz, AChE i BChE.

W pierwszym etapie projektu Habilitantka badała rolę transporterów kationów organicznych w wychwycie komórkowym metforminy i jej pochodnych, prowadząc badania dla dwóch linii komórek raka piersi, MCF-7 i MDA-MB-231. Stwierdziła, że pochodne tioalkilowe metforminy są lepszymi substratami dla transporterów kationów, co prowadzi do wyższego wychwytu komórkowego i potencjalnie do silniejszych właściwości antyproliferacyjnych.

W drugiej części projektu Habilitantka badała wpływ metforminy i pochodnych na wybrane parametry hemostazy osoczowej i erytrotoksyczność, oceniając wpływ związków na ogólny potencjał tworzenia skrzepu i fibrynolizy, na aktywność czynnika X i trombiny, a także wpływ na hemolizę i morfologię erytrocytów. W wyniku przeprowadzonych badań stwierdziła, że nowe pochodne metforminy są bezpieczne względem hemostazy osoczowej. Dodatkowo, że niektóre nowe sulfonamidowe pochodne, np. związek 8, mogą korzystnie wpływać na zaburzenia krzepnięcia krwi występujące u pacjentów z cukrzycą. Jednocześnie zauważyła, że pochodna 8 może zwiększać hemolizę erytrocytów z uwagi na obecność w jej strukturze grupy nitrowej. Na tej podstawie zaplanowano zastąpienie grupy nitrowej atomem fluorowca i otrzymanie kolejnej pochodnej.

Celem dalszych badań była ocena wpływu pochodnych metforminy na żywotność i integralność komórek HUVEC. W badaniach Habilitantka zastosowała system Real-Time Cell Analyzer, który umożliwia ocenę dynamicznych zmian zachodzących w monowarstwie komórek śródbłonna naczyniowego oraz cytometrię przepływową do oceny procesu apoptozy. Badała także wpływ metforminy i jej pochodnych na uwalnianie czynnika

Willebranda oraz na ekspresję cząsteczek ICAM-1 na powierzchni komórek HUVEC. Ważnym etapem badań była ocena wpływu metforminy i pochodnych na hemostazę płytkową i osoczną w warunkach przepływu krwi za pomocą urządzenia T-TAS, systemu wykorzystującego mikroczipy w układzie komór przepływowych. Badania potwierdziły, że sulfonamidowa pochodna 8 wykazuje właściwości przeciwzakrzepowe w badanym zakresie, w większym stopniu niż macierzysta metformina.

Ostatni etap badań opisanych w cyklu habilitacyjnym dotyczy zdolności metforminy i jej pochodnych do hamowania aktywności cholinesteraz oraz ich potencjalnego synergizmu z donepezylem, co mogłoby pomóc w terapii choroby Alzheimera. Badania wykazały, że pochodna 6 z grupą trifluorometylową oraz nitrową w pierścieniu aromatycznym wykazuje obiecującą aktywność wobec AChE, choć jest ona niższa niż donepezylu. Wyniki pokazały także korzystne właściwości tej pochodnej w zakresie synergizmu z denepezylem, a także w zakresie hamowania agregacji β -amyloidu. Podsumowując badania opisane w cyklu habilitacyjnym, należy stwierdzić, że ich niepodważalną wartością jest uzyskanie wiedzy umożliwiającej projektowanie i syntezę kolejnych pochodnych metforminy o silniejszym działaniu antyproliferacyjnym, przeciwzakrzepowym oraz hamującym aktywność cholinesteraz.

Prace włączone do cyklu habilitacyjnego zostały opublikowane w latach 2017-2019, a ich łączna wartość współczynnika IF wynosi 32,349 (275 punktów KBN/MNiSW). W publikacjach tych Habilitantka szacuje swój udział na 55% (2 razy), 60% (5 razy), 65 i 70%, co zostało poparte oświadczeniami współautorów. Wkład Habilitantki w wykonanie i opublikowanie tych prac nie budzi moich wątpliwości. Z autoreferatu wynika, że Habilitantka w większości prac zaplanowała doświadczenia, wykonała lub współwykonała wszystkie opisane badania, wykonała analizę statystyczną i interpretację otrzymanych wyników oraz przygotowała manuskrypty do druku i odpowiedzi na recenzje.

Badania zebrane w cyklu habilitacyjnym mają wysoką wartość naukową oraz potencjalną wartość aplikacyjną. Należy podkreślić, że tematyka podjęta przez dr Markowicz-Piasecką jest tematyką złożoną, trudną i wymagającą przeprowadzenia dużej liczby badań. Jednocześnie jest to problematyka bardzo aktualna, szczególnie mając na uwadze dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności na cukrzycę typu 2.

Podsumowując dorobek uzyskany przez Habilitantkę po uzyskaniu stopnia doktora, należy stwierdzić, że dr Markowicz-Piasecka jest specjalistą w zakresie badań biogodności leków oraz nowych związków o potencjalnym działaniu biologicznym, w aspekcie ich wpływu na układ krzepnięcia i fibrynolizy. Według mnie doskonale łączy umiejętności

syntetyka nowych cząsteczek z umiejętnościami analitycznej oceny ich właściwości biologicznych.

Analiza dorobku naukowego Habilitantki, zarówno przed jak i po uzyskaniu stopnia doktora, wskazuje na Jej bardzo dużą aktywność naukową, a także na umiejętności pracy w zespole i nawiązywania współpracy naukowej z ośrodkami polskimi oraz zagranicznymi. Należy podkreślić wysoki poziom merytoryczny prowadzonych przez Habilitantkę badań naukowych i konsekwencję w realizacji założonych celów badawczych. Interesujące wyniki przeprowadzonych eksperymentów naukowych mają potencjalny charakter aplikacyjny, ukierunkowany na rozwiązanie problemów związanych z poszukiwaniem nowych leków.

Ocena działalności dydaktycznej

Dr Markowicz-Piasecka prowadzi zajęcia dydaktyczne z przedmiotu kierunkowego Chemia leków oraz zajęcia fakultatywne „Rola farmaceuty w ochronie zdrowia” dla studentów kierunku farmacja. Jest także autorem 4 wykładów metodą e-learning w ramach projektu „Opracowanie i wdrożenie programów kształcenia z zakresu medycyny i farmacji metodą e-learning na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi”.

Habilitantka była dotychczas opiekunem 7 prac magisterskich na Wydziale Farmaceutycznym UMŁ. Sprawowała także opiekę merytoryczną nad studentami odbywającymi praktyki w ramach międzynarodowej wymiany studentów IAESTE oraz Students Exchange Programme.

Kandydatka jest promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim otwartym w roku 2019, dotyczącym badania wpływu wybranych neuroleptyków na biochemiczne wskaźniki w chorobie Alzheimera.

W macierzystym Zakładzie dr Markowicz-Piasecka kieruje Studenckim Kołem Naukowym, gdzie powstało 12 komunikatów zjazdowych, w tym 2 referaty. Prezentowane prace uzyskiwały nagrody na konferencjach i sympozjach naukowych, a studenci pracujący w kole uzyskiwali stypendia Ministra Zdrowia i Marszałka Województwa Łódzkiego.

Kandydatka stale podnosi swoje umiejętności dydaktyczne, odbywając kursy i szkolenia w kraju i zagranicą, między innymi w zakresie przygotowania materiałów dydaktycznych, aktywizacji studentów i technik prowadzenia zajęć dydaktycznych.

Działalność organizacyjna

Habilitantka brała udział w utworzeniu Pracowni Bioanalizy oraz Pracowni Hodowli Komórkowych w macierzystym zakładzie. Była także członkiem komitetu organizacyjnego I i II Ogólnopolskiej Konferencji Radiofarmaceutycznej w Łodzi (2011, 2013) oraz 2 konferencji naukowych studentów (2017, 2019). Za swoją działalność organizacyjną otrzymała nagrodę JM Rektora UMŁ, między innymi za współorganizację cyklicznej konferencji naukowej studentów Wydziału Farmaceutycznego UMŁ.

Godna podkreślenia jest działalność Kandydatki na rzecz środowiska aptekarskiego. Jest członkiem Okręgowej Izby Aptekarskiej w Łodzi. Była sekretarzem kursu „Komunikacja interpersonalna w aptece” w ramach specjalizacji z farmacji aptecznej (2016-2018). Jest także opiekunem 4 magistrów farmacji w ramach odbywania specjalizacji z farmacji aptecznej. Ponadto bierze aktywny udział w popularyzowaniu nauk farmaceutycznych, publikując materiały w czasopismach dla aptekarzy.

Podsumowując dorobek Habilitantki w tym zakresie należy stwierdzić, że jest Ona dobrym organizatorem działalności badawczej i dydaktycznej oraz przedsięwzięć popularyzujących naukę. Jest także zaangażowanym pracownikiem dydaktycznym, otwartym na nowe wyzwania.

Wniosek końcowy

Dr Magdalena Markowicz-Piasecka posiada wartościowy dorobek naukowy o wysokiej wartości współczynnika IF i znaczącej liczbie cytowań. Wszystkie opublikowane prace charakteryzuje wysoki poziom naukowy. Na podkreślenie zasługuje bardzo interesująca tematyka podejmowanych badań, znajomość nowoczesnych technik bioanalitycznych oraz umiejętność łączenia pracy syntetyka i bioanalityka.

Uważam, że dr Markowicz-Piasecka posiada kwalifikacje do prowadzenia samodzielnej pracy naukowo-badawczej. Uznanie budzi Jej umiejętność prowadzenia szerokiej i wielokierunkowej współpracy naukowej oraz sprawność w zdobywaniu funduszy na prowadzone badania. Biorąc pod uwagę również Jej osiągnięcia dydaktyczne oraz organizacyjne, uważam, że Kandydatka spełnia kryteria wynikające z Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 roku (wraz z późniejszymi zmianami). W związku z powyższym, wnoszę o dopuszczenie dr Markowicz-Piaseckiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Lublin, 19.07.2019

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Chemii Leków
Prof. dr hab. Anna Ciumentczyk

