



UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej

Prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska

Wrocław, 2.08.2019 r.

OCENA

**dorobku naukowego, ze szczególnym uwzględnieniem osiągnięcia naukowego,
działalności dydaktycznej i organizacyjnej**
PANI DR MAGDALENY MARKOWICZ-PIASECKIEJ,
zatrudnionej na stanowisku adiunkta w Zakładzie Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków
i Radiofarmacji Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,
w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego

1. Ogólne dane o Habilitantce i Jej rozwoju zawodowym

Pani dr Magdalena Markowicz-Piasecka ukończyła z wynikiem bardzo dobrym w 2009 r. studia na kierunku farmacja na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, uzyskując tytuł zawodowy magistra farmacji. W tym samym roku podjęła Studia Doktoranckie w Zakładzie Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji na macierzystym Wydziale. W październiku 2011 r. została zatrudniona na etacie asystenta w wymienionej wyżej Jednostce, a od marca 2015 r. pracuje tam na etacie adiunkta. Kandydatka posiada prawo wykonywania zawodu farmaceuty i tytuł specjalisty w dziedzinie farmacji aptecznej. Za ukończenie specjalizacji i złożenie Państwowego Egzaminu Specjalizacyjnego Farmaceutów z najlepszym wynikiem w 2015 r. otrzymała list gratulacyjny Ministra Zdrowia.

W 2013 r. otrzymała, na podstawie wyróżnionej pracy doktorskiej pt. „Use of dendrimers in the preparation technology of iminodiacetic acid derivatives as diagnostic agents for nuclear magnetic resonance tomography”, zrealizowanej pod kierunkiem Pani Profesor dr hab. Elżbiety Mikiciuk-Olasik, stopień doktora nauk farmaceutycznych.

Habilitantka jest członkiem międzynarodowego towarzystwa International Transmembrane Transporter Society oraz Okręgowej Izby Aptekarskiej w Łodzi.

Pani dr Magdalena Markowicz-Piasecka systematycznie podnosiła swoje kwalifikacje naukowe oraz umiejętności praktyczne uczestnicząc w różnych kursach i szkoleniach zarówno w kraju, jak i poza jego granicami. Odbyła trzy krótkoterminowe staże naukowe w Wielkiej Brytanii i Finlandii w ramach programu Erasmus+ oraz trzymiesięczny staż w University of Eastern Finland, School of Pharmacy.

2. Ocena dorobku naukowego

Dorobek naukowy Pani dr Magdaleny Markowicz-Piaseckiej obejmuje łącznie 69 prac, w tym: 27 prac oryginalnych – 23 opublikowane w czasopismach posiadających współczynnik wpływu (Impact Factor) (17 po uzyskaniu stopnia doktora), 14 prac poglądowych – 7 opublikowanych w czasopismach posiadających współczynnik wpływu (7 po uzyskaniu stopnia doktora), 1 rozdział w podręczniku międzynarodowym (po uzyskaniu stopnia doktora), 13 prac popularnonaukowych (10 po uzyskaniu stopnia doktora) oraz 14 doniesień zjazdowych (7 po uzyskaniu stopnia doktora) - 13 komunikatów przedstawionych na krajowych zjazdach naukowych i 1 na międzynarodowym zjeździe. Spośród 23 prac oryginalnych zamieszczonych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym i dużej randze naukowej Kandydatka jest pierwszym autorem w 15 publikacjach. Występuje również jako pierwszy autor w 6 pracach poglądowych i ostatni w 1 pracy. Recenzowała liczne publikacje w czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym (m.in. Drug Discovery Today, International Journal of Nanomedicine, Scientific Reports).

Za dorobek naukowy Habilitantka uzyskała łącznie 821 punktów MNiSW (404 pkt - za 20 oryginalnych prac naukowych, w tym 175 pkt jako pierwszy autor). Sumaryczny Impact Factor dorobku naukowego, potwierdzony przez Oddział Bibliografii i Bibliometrii Centrum Informacyjno-Biblioteczne Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, wynosi 76,645 (34,740 – za prace oryginalne, w tym 17,174 jako pierwszy autor). Liczba cytowań prac Habilitantki według bazy Web of Science Core Collection wynosi 292, według bazy Scopus - 369. Indeks Hirscha odpowiednio 9 lub 10. Standardowe parametry naukometryczne można uznać zatem za dobre dla Kandydatki do habilitacji w dziedzinie nauk farmaceutycznych. Analiza przedstawionych danych bibliometrycznych wskazuje na istotny rozwój naukowy Pani dr Magdaleny Markowicz-Piaseckiej po uzyskaniu stopnia doktora.

Tematyka prac, które ukazały się przed uzyskaniem stopnia doktora była związana z określeniem wpływu pochodnych tetrahydroakrydyny i cyklopentachinoliny na aktywność acetylo- i butyrylocholinesterazy, jak również ekstraktu z Aronii czarnoowocowej oraz nowej pochodnej pirymidochinazoliny na proces krzepnięcia i fibrynolizy. Habilitantka prowadziła także badania, których celem było zastosowanie dendrymerów poliamidoaminowych (PAMAM) jako nośników pochodnych kwasu iminodioctowego do diagnostyki magnetycznego rezonansu jądrowego. W tym okresie opublikowała prace oryginalne i pogładowe o łącznym współczynniku wpływu 16,339 (264 pkt MNiSW). Po uzyskaniu stopnia doktora, oprócz kontynuowania obserwacji związanych z oceną aktywności biologicznej dendrymerów PAMAM, określeniem właściwości obrazujących połączeń gadolinowych (zsyntetyzowanych w ramach pracy doktorskiej) kompleksów pochodnych kwasu iminodioctowego z dendrymerami PAMAM G3 i G4, zajęła się analizą roli pochodnych kwasu iminodioctowego w aktywacji układu krzepnięcia i fibrynolizy. Kandydatkę interesowały właściwości biologiczne nie tylko pochodnych kwasu iminodioctowego z podstawnikami metylowymi w pierścieniu aromatycznym ale również z podstawnikami metoksyłowymi. Na drodze syntezy uzyskała zatem pięć nowych, nieopisanych pochodnych, których strukturę potwierdziła metodami spektroskopowymi. Jej badania dotyczyły też biogodności m.in. nowych kompleksów rutenu o potencjalnych właściwościach przeciwnowotworowych. Oceniała wpływ 6 poliaminowych pochodnych o podstawnikach bicyklicznych na układ krzepnięcia, fibrynolizy i integralność błony erytrocytarnej, ponadto działanie heksachloronaftalenu na wybrane parametry hemostazy u samic szczurów Wistar. Uczestniczyła w badaniach aktywności biologicznej suchych ekstraktów z kwiatów *Prunus spinosa L.* Tematem zainteresowań naukowych Habilitantki były ponadto obserwacje wpływu wybranych katechin oraz procyjanidyn pozyskanych ze skórki nasion orzecha arachidonowego, nowo opatentowanych inhibitorów fosfodiesterazy X, kwetiapiny oraz innych neuroleptyków na aktywność esteraz – acetylocholinesterazy (AChE) i butyrylocholinesterazy (BuChE). Obiecującymi w aspekcie praktyki klinicznej wydają się być badania Kandydatki, które w konsekwencji mają doprowadzić do zaprojektowania i syntezy pochodnych metforminy o korzystniejszych właściwościach biologicznych oraz badania nad nowymi prolekami ketoprofenu (substratami dla transportera LAT1) charakteryzujących się skuteczniejszym przechodzeniem przez barierę krew-mózg w porównaniu z lekiem macierzystym, jak również nowo zsyntetyzowanymi inhibitorami transporterów LAT1 o potencjalnych właściwościach przeciwnowotworowych. Następnym było opublikowanie aż 12 prac

(oprócz 9 stanowiących oceniane osiągnięcie naukowe), które ukazały się w czasopismach z listy A.

Na podkreślenie zasługuje konsekwentne rozszerzanie przez Kandydatkę zainteresowań naukowych oraz umiejętność nawiązywania współpracy z innymi jednostkami zarówno macierzystej Uczelni, jak również innych miast, a także poza granicami kraju (m.in. z Zakładem Chemii Bionieorganicznej, Zakładem Farmacji Szpitalnej, Zakładem Toksykologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Zakładem Radiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, firmą Planta Analytica LCC w New Milford w Stanach Zjednoczonych, czy University of Eastern Finland).

Charakteryzując dorobek naukowy Pani dr Magdaleny Markowicz-Piaseckiej należy wspomnieć, iż był on tworzony w czasie realizacji grantów, w których Kandydatka była kierownikiem (Narodowego Centrum Nauki „Sonata”, 3 dla Młodych Naukowców – finansowanych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, 2 w ramach działalności statutowej), głównym wykonawcą (Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego) i wykonawcą (Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego). Dokonania Kandydatki w tym zakresie, pozwalają na uznanie Jej pozycji jako cennego partnera naukowego w projektach badawczych.

Za osiągnięcia w pracy naukowej otrzymała 9 nagród JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

3. Ocena osiągnięcia naukowego

Cykl publikacji pod wspólnym tytułem „Poszukiwanie nowego potencjału farmakologicznego metforminy i jej pochodnych”, stanowiący podstawę do ubiegania o stopień naukowy doktora habilitowanego, składa się z dziewięciu tematycznie powiązanych prac, w tym 7 oryginalnych i 2 przeglądowych, zamieszczonych w recenzowanych czasopismach o łącznym współczynniku wpływu 32,349 (275 punktów MNiSW). Ukazały się one w latach 2017-2019. We wszystkich pracach Kandydatka jest pierwszym i korespondencyjnym autorem. Stanowią one konsekwentną kontynuację wyraźnie ukierunkowanych zainteresowań naukowych Habilitantki. Świadczą o dużej wiedzy, pracowitości, dociekliwości i pasji badawczej Autorki. Z oświadczeń współautorów oraz samej Kandydatki wynika, że Jej udział w pracach wspólnych jest dominujący i obejmował: zaplanowanie doświadczeń, przygotowanie materiału biologicznego do badania, wykonanie analiz i interpretacji wyników, zebranie i analizę

piśmiennictwa oraz przygotowanie manuskryptu. W przypadku poszczególnych prac tworzących cykl udział Habilitantki wahał się od 55 do 70%.

Wszystkie prace wchodzące w skład cyklu habilitacyjnego są naukowo wartościowe, wnoszą nową wiedzę do obszaru nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Ich nowatorski charakter dotyczy zarówno tematyki, jak i stosowanej metodologii. Podjęcie interdyscyplinarnych i wielokierunkowych badań dotyczących opracowania modelu oceny biozgodności nowych związków oraz określenia wpływu metforminy i jej tioalkilowych oraz sulfonamidowych pochodnych na wybrane parametry hemostazy osoczowej i naczyniowej, a także aktywność ludzkich cholinesteraz, uważam za w pełni uzasadnione. Zwłaszcza w obliczu rosnącej liczby chorych na cukrzycę, towarzyszących temu schorzeniu zaburzeń czynności układu krzepnięcia i fibrynolizy, stwierdzonych ograniczeń skuteczności metforminy związanych z profilem farmakokinetycznym i wskazywanych nowych jej potencjalnych celów terapeutycznych. Istotne było również ustalenie roli transporterów kationów organicznych (OCT) w wychwycie komórkowym wymienionych pochodnych biguanidu. Szczególnie, że wiele pytań związanych z zainteresowaniami badawczymi Kandydatki, których celem nadrzędnym jest dążenie do zwiększenia efektywności leczenia, pozostaje dotychczas bez odpowiedzi. W pierwszym etapie Habilitantka przeprowadziła bardzo dokładną analizę piśmiennictwa, połączoną z publikacją prac o tematyce związanej z losami metforminy w organizmie i udziałem w nich transporterów OCT, ponadto korzystnym jej wpływem na profil lipidowy, układ sercowo-naczyniowy, krzepnięcie i fibrynolizę oraz potencjalnym zastosowaniem wymienionego leku w chorobie Alzheimera [H1 (P), H2 (P)]. Następnym były badania eksperymentalne dotyczące działania antycholinergicznego metforminy i jej pochodnych. W dalszej kolejności Pani dr Magdalena Markowicz-Piasecka, pracując w zespole Pani dr Kristiiny Huttunen na University of Eastern Finland, wykazała korzyści przekształcenia metforminy w pochodne tioalkilowe (różniące się długością łańcucha alkilowego lub obecnością nasyconego pierścienia heksylowego), pozwalające na zwiększenie zarówno powinowactwa do transporterów OCT, jak również wychwyty w dwóch niemodyfikowanych liniach ludzkich komórek raka sutka – MCF-7 i DA-MB-231. Wprowadzenie dłuższego łańcucha alkilowego do szkieletu biguanidu odpowiadało za wzrost selektywności związku względem OCT1 w porównaniu z innymi transporterami oraz większą efektywność transportu [H3]. Były to pierwsze tego typu badania, które nie znalazły dotychczas odzwierciedlenia w dostępnym piśmiennictwie. Ich kontynuacja przez Habilitantkę już po powrocie do Polski ujawniła dodatkowo lepsze właściwości

antyproliferacyjne tych związków. Nie poznana w pełni zależność między mechanizmem działania metforminy a procesami krzepnięcia krwi i fibrynolizy skłoniła Kandydatkę do zainteresowania się tym problemem. Wyniki badań własnych Habilitantki okazały się bardzo ważne, gdyż potwierdziły m.in. korzystny wpływ czterech wybranych związków w porównaniu z metforminą na skrócenie czasu stabilizacji skrzepu. Dwa z nich dodatkowo indukowały statystycznie istotne wydłużenie czasu generacji endogennej trombiny. Związki posiadające podstawnik $-NO_2$ w pierścieniu aromatycznym działały korzystnie na hemostazę osoczną, znacznie zmniejszając ogólny potencjał tworzenia skrzepu i fibrynolizy. Charakteryzowały się one również pożądanym wpływem na maksimum krzepnięcia, początkową prędkość tworzenia skrzepu oraz czas jego stabilizacji. Najbardziej cenne właściwości wykazywała pochodna o-nitrobenzenosulfonamidowa. Po raz pierwszy stwierdzono, że metformina może zwiększać aktywność antytrombiny III, jak również żywotność i integralność ludzkich komórek śródbłonna naczyniowego. W warunkach przepływu krwi przedłuża ona proces tworzenia czopu płytkowego, nie wpływając na proces tworzenia skrzepu po aktywacji płytek krwi i osoczkowych czynników krzepnięcia [H4, H5, H6, H7]. Kandydatka obserwowała umiarkowaną zdolność metforminy do hamowania aktywności AChE i bardzo słabą w stosunku do BuChE. Jej działanie synergistyczne z donepezilem może być wykorzystane u pacjentów z chorobą Alzheimera i cukrzycą typu II. Obserwacje Habilitantki są nie tylko istotne pod względem naukowym, ale mają znaczenie praktyczne, ważne dla praktyki klinicznej [H8, H9].

W aspekcie wykonawczym osiągnięcie naukowe Kandydatki zasługuje na wyróżnienie. Pani dr Magdalena Markowicz-Piasecka potrafi nie tylko formułować oryginalne hipotezy badawcze, zaplanować eksperyment, lecz również w miarę potrzeb zastosować odpowiedni nowoczesny warsztat badawczy.

Osiągnięcie naukowe Kandydatki oceniam pozytywnie ze względu na duże znaczenie praktyczne i poznawcze wzbogacające wiedzę m.in. z zakresu chemii leków, farmakologii, chorób wewnętrznych, endokrynologii. Doskonałe opanowanie trudnego warsztatu badawczego, przemyślany sposób prowadzenia badań, uzyskane wyniki, w dużej mierze o unikalnym charakterze, stawianie hipotez istotnych dla praktyki klinicznej, świadczą o dojrzałości naukowej Habilitantki i Jej rzetelnym przygotowaniu do samodzielnej pracy twórczej.

4. Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Pani dr Magdalena Markowicz-Piasecka prowadzi działalność dydaktyczno-wychowawczą w ramach ćwiczeń i seminariów z przedmiotu chemia leków dla studentów III roku kierunku farmacja Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Ponadto realizuje zajęcia fakultatywne dla studentów II roku na kierunku farmacja pt. „Rola farmaceuty w promocji zdrowia”. Jest autorką czterech wykładów metodą e-learningu wyłonionych na drodze konkursu w ramach Projektu „Opracowanie i wdrożenie programów kształcenia z zakresu medycyny i farmacji metodą e-learning na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi”. Kandydatka była opiekunem 10 prac magisterskich. Od 2015 r. jest opiekunem Studenckiego Koła Naukowego działającego przy Pracowni Bioanalizy w Zakładzie Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji. Była opiekunem wielu studenckich prac naukowych przedstawianych i nagradzanych na konferencjach. Należy też zauważyć Jej indywidualną opiekę naukową nad studentem kierunku farmacja, który uzyskał stypendium Ministra Zdrowia i Marszałka Województwa Łódzkiego. Zajmowała się również studentami zagranicznymi odbywającymi praktyki w ramach programów IAESTE oraz Students Exchange Programme.

W charakterze promotora pomocniczego, nadzoruje pracę naukową doktoranta na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Habilitantka uczestniczy w działalności popularyzującej naukę, jak również jest aktywna w sferze organizacyjnej m.in. jest autorem 13 prac publikowanych w branżowych czasopismach dla farmaceutów dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności farmakoterapii, a także tekstów w rubryce pt. „Notatnik farmaceuty” w miesięczniku *Recepta.pl*. Dwukrotnie była członkiem komitetu organizacyjnego dwóch ogólnopolskich Konferencji Radiofarmaceutycznych organizowanych w Łodzi oraz dwóch konferencji naukowych studentów Wydziału Farmaceutycznego. Jest także opiekunem czterech magistrów farmacji będących w trakcie specjalizacji z Farmacji aptecznej. Brała udział w tworzeniu Pracowni Bioanalizy oraz Pracowni Hodowli komórkowej w Zakładzie Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji.

Aktywność Kandydatki dotycząca zainicjowania i współorganizacji cyklicznej konferencji naukowej studentów Wydziału Farmaceutycznego, kierunków: farmacja, analityka medyczna i kosmetologia była nagrodzona przez JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Podsumowanie

Pani dr Magdalena Markowicz-Piasecka jest doświadczonym pracownikiem naukowo-dydaktycznym. Jego dorobek naukowy jest znaczący, udokumentowany oryginalnymi publikacjami zamieszczonymi w czasopismach recenzowanych o szerokim zasięgu. W rozwoju naukowym Habilitantki zwraca uwagę wyraźny i konsekwentny kierunek badawczy, łączący z powodzeniem elementy nauk podstawowych, eksperymentu i praktycznych zastosowań klinicznych. Kandydatka charakteryzuje się przy tym samodzielną inwencją twórczą oraz umiejętnością współpracy z interdyscyplinarnymi zespołami badawczymi. Jej prace wykazują niejednokrotnie charakter pionierski.

Stwierdzam, że Pani dr Magdalena Markowicz-Piasecka jest w pełni przygotowana do samodzielnego prowadzenia badań naukowych, a zarówno dobrze udokumentowany, oryginalny dorobek naukowy, w tym osiągnięcie w postaci cyklu publikacji powiązanych tematycznie stanowiące przedmiot postępowania, doświadczenie w pracy dydaktycznej, organizacyjnej Habilitantki, odpowiadają warunkom wymagany do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego. Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I ZAKŁAD
FARMAKOLOGII KLINICZNEJ
kierownik
prof. dr hab. Anna Wjela-Hojeńska