



Wrocław, 03-02-2021

Prof. dr. hab. n. med. Maciej Siewiński
Zakład Nauk Podstawowych
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. Chałubińskiego 4
50-368 Wrocław

**Ocena dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego
w ramach postępowania habilitacyjnego
Pani dr. n. med. Angeliki Muchowicz**

Na wniosek Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z dn. 16 grudnia 2020 r. przedstawiam recenzję w postępowaniu o nadanie stopnia: *doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne*.

Ocena osiągnięcia naukowego

Tytuł osiągnięcia: „*Przeciwnowotworowe działanie terapii zaburzających równowagę redoks komórki nowotworowej oraz ich wpływ na mikrośrodowisko nowotworu w przedklinicznych badaniach in vitro i in vivo*”.

Osiągnięcie naukowe jest cyklem pięciu opublikowanych artykułów w czasopismach naukowych o współczynniku wpływu $IF = 37,629$. Tematycznie związane są one z udziałem wybranych enzymów antyoksydacyjnych w proliferacji i przeżywalności komórek nowotworowych, w tym oceny wpływu reaktywnych form tlenu w działaniach antynowotworowych.

Pracami tymi są: cztery oryginalne oraz jedna pogładowa. Habilitantka w trzech publikacjach znajduje się na pierwszym miejscu, a w dwu jako autor korespondujący.

Ocena dorobku prac oryginalnych wynosi: $IF: 29,91$ / $MNiSW 260$

Habilitantka jest również autorem korespondującym w publikacji poglądowej wykazującej współczynnik wpływu IF 7,719.

Publikacje wchodzące w zakres „osiągnięcia naukowe” związane są z badaniem enzymów antyoksydacyjnych wpływających na reaktywne formy tlenu. Biorą one udział w przekazywaniu sygnałów wewnątrzkomórkowych, aż do śmierci komórek. Prace te dotyczą oceny enzymów antyoksydacyjnych związanych z układem tioredoksyny, która wpływa też na układ odpornościowy. Habilitantka rozpoczęła badania od przetestowania uzyskanych przy współpracy z pracownikami Instytutu Chemii Organicznej PAN szeregu związków chemicznych o właściwościach inhibitorów układu tioredoksyny, z których najskuteczniejszym okazał się związek określony symbolem SK053. Inhibitor ten został wykorzystany w hamowaniu aktywności enzymu tioredoksyna. **W dwu pracach, w których Habilitantka jest pierwszym autorem** porównuje znany inhibitor tego enzymu adenantynę z nowo zsyntezowanym inhibitorem SK053 wykazując ich podobieństwo. Określa też nowe cele terapeutyczne dla obu tych inhibitorów potwierdzając ich selektywność w stosunku do tioredoksyny. W pracach tych wyjaśnia mechanizm działania inhibitora SK053. Wnioskiem jest określenie podobieństwa obu inhibitorów i sugestia, że układ tioredoksyny nie jest ich jedynym celem. Obserwacja skuteczności nowego syntetycznego inhibitora została też uwieńczona międzynarodowym zgłoszeniem patentowym.

W kolejnych dwu publikacjach wchodzących w skład *osiągnięcia naukowego* Habilitantki przedstawiona jest ocena hamowania mechanizmów immunosupresyjnych, które zostają aktywowane w procesach towarzyszących terapii fotodynamicznej (PDT), podczas której pojawia się intensywny stres oksydacyjny doprowadzający do uszkodzenia tkanek, w tym do niszczenia guza i wywołanie silnego stanu zapalnego. Uaktywniają się wtedy mechanizmy immunosupresyjne w celu zapobiegania kolejnym zniszczeniom organizmu przez komponenty związane z układem odpornościowym. Habilitantka identyfikuje enzym IDO związany z mechanizmem



immunosupresyjnym powiązany z PDT, który jest połączony z prawidłową aktywacją limfocytów T. W modelach mysich raka sutka wykazuje zarówno ekspresję genu kodującego enzym IDO jak i jego aktywność enzymatyczną, która wzrasta po wywołaniu PDT. W hamowaniu aktywności tego enzymu użyto inhibitor znany z testów klinicznych epakadostat. Sugerowana jest celowość kontynuowania tych badań w celu dokładniejszego poznania przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej.

Wnioskami z tych publikacji jest stwierdzenie, że uszkodzenie naczyń limfatycznych uniemożliwia odpowiedź immunologiczną po PDT, oraz, że hamowanie enzymu IDO uaktywnionemu po PDT ułatwia zachowanie równowagi w odpowiedzi immunologicznej.

Habilitationka jest też autorem korespondującym w publikacji poglądowej wykazującej IF= 7,719, w której przedstawiony jest przegląd terapii przeciw limfatycznym, w tym PDT.

Ocena istotnej aktywności naukowej

A. Podsumowując dorobek naukowy dr. nauk med. Angeliki Muchowicz z d. Szokalska przedstawia się on następująco:

Ilość publikacji: 35, w tym 28 oryginalnych i 7 przeglądowych o sumarycznej ocenie w punktach IF 174,895 / MNiSW 1562

liczba cytowani tych prac to: 666, a Indeks H=16

Habilitationka przed uzyskaniem stopnia doktora n. med. była współautorem 7 publikacji oryginalnych o sumarycznej liczbie punktów IF powyżej 34 oraz 2 publikacjach poglądowych o liczbie punktów IF blisko 6.

Z kolei po uzyskaniu stopnia dr n. med. powiększyła Ona swój dorobek naukowy osiągając w 21 publikacjach oryginalnych z oceną łączną mierzoną w punktach IF powyżej 124, oraz w 4 pracach poglądowych blisko 11 IF. Jak widać aktywność po uzyskaniu doktoratu znacząco została powiększona.



B. Osiągnięcia w trakcie pracy naukowej poza zgłaszanym osiągnięciem.

Habilitationka już jako studentka biotechnologii zaangażowana była w badania związane z terapią fotodynamiczną, która stała się tematem jej pracy magisterskiej, zakończonej trzema publikacjami w ocenie IF.

Z kolei na studiach doktoranckich zajmowała się poszukiwaniem inhibitorów tioredoksy, które prowadzone były przy współpracy z osobami z Instytutu Chemii Organicznej PAN. Współpraca ta zaowocowała publikacjami z listy IF oraz międzynarodowym zgłoszeniem patentowym.

Po obronie doktoratu Habilitationka pracowała w programie polsko-szwajcarskim, który został uwieczniony dwiema publikacjami. Następnie badając stres redoks komórek nowotworowych swój dorobek poszerzyła o kolejne 6 publikacji.

Współpracując z ośrodkami w obrębie Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wzbogaciła swój dorobek naukowy o kolejne publikacje.

Habilitationka po uzyskaniu stypendium z fundacji UICC przebywała na Uniwersytecie Harvard (Boston), gdzie poszerzyła swój dorobek o kolejne dwie publikacje.

Odbyła też krótkoterminowe staże w Szwajcarii, Belgii i Włoszech, które również udokumentowała publikacjami.

Habilitationka potrafiła również zdobywać finansowanie swoich badań zdobywając dofinansowania w licznych grantach naukowych.

Prowadzi również zajęcia ze studentami z przedmiotu *Immunologia* dla studentów Wydziału Lekarskiego, w tym dla studentów EDF.

Pod Jej kierunkiem dwie osoby uzyskały stopień magistra biotechnologii. Habilitationka uzyskała też liczne nagrody naukowe, w tym co uważam za szczególnie istotne przeznaczone dla młodych naukowców.



Wniosek końcowy

Biorąc pod uwagę osiągnięcia naukowe, dorobek dydaktyczny i organizacyjny Habilitantki stwierdzam, że spełniają wszystkie wymagania stawiane osobom ubiegającym się o stopień naukowy doktora habilitowanego

Na tej podstawie zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o kontynuowanie postępowania o nadanie dr. n. med. Angelice Muchowicz **stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.**

Z wyrazami szacunku


Maciej Siewiński

Prof. dr hab. Maciej Siewiński

Zakład Nauk Podstawowych
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu