UNIWERSYTET GDAŃSKI

IN MARI VIA TUA

Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii
Uniwersytetu Gdańskiego i Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Gdańsk, 3 czerwca 2014 r.

Prof. dr hab. Krzysztof P. Bielawski
Zakład Diagnostyki Molekularnej
80-822 Gdańsk ul. Kładki 24
tel. 058 523 63 14
fax 058 523 64 26
kom. 725 991 243
bielawski@biotech.ug.edu.pl

Ocena dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego
Pani Doktor Patrycji Nowak-Śliwińskiej
w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Pani Doktor Patrycja Nowak-Śliwińska jest absolwentką Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego, na którym w 2001 roku uzyskała tytuł magistra chemii w zakresie chemii biologicznej.

Badania naukowe, opisane w rozprawie doktorskiej zatytułowanej „Selected porphyrin and cyanine photosensitizers in PDT of melanoma malignum and novel optical sensors for tissular pO_2 measurement" Pani dr Nowak-Śliwińska prowadziła w ramach studium doktoranckiego UJ w zespołach naukowych Pani prof. dr hab. Grażyny Stochel i Pani prof. dr hab. Krystyny Urbańskiej. W trakcie trwania studiów doktoranckich Habilitantka przeprowadziła się do Szwajcarii i tam kontynuowała badania związane z tematyką swojego projektu pracy doktorskiej poprzez nawiązanie kontaktu i podjęcie pracy w Grupie Fotoniki Medycznej Politechniki Federalnej w Lozannie, kierowanej przez prof. Huberta van den Bergha.

Prace doktorską Pani Patrycja Nowak-Śliwińska obroniła na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w listopadzie 2006 roku.

W 2007 roku Pani Doktor rozpoczęła pracę naukową na Politechnice Federalnej w Lozannie, koncentrując swoje zainteresowania na poszukiwaniach nowych inhibitorów angiogenezy. Projekt realizowany był wraz z partnerem przemysłowym (Congenia Srl, Mediolan) i rozszerzony następnie o współpracę z Laboratorium Angiogenezy z Centrum Medycznego VU w Amsterdamie, gdzie Habilitantka odbyła roczny staż naukowy.

Po powrocie do Szwajcarii Pani Doktor kontynuowała swoje badania dotyczące zagadnień angiogenezy i nowych terapii skojarzonych z wykorzystaniem PDT w leczeniu chorób nowotworowych, współpracując z kilkoma zespołami naukowymi z Lozanny w charakterze kierownika lub koordynatora projektów.

W 2013 roku Pani Doktor uzyskała prestiżowe stypendium KE w konkursie Marie Curie Intra-European Fellowships For Career Development (FP7-PEOPLE-2013-IEF).

Jest również absolwentką podyplomowych studiów w zakresie zarządzania w Biotechnologii, Technologii Medycznej i Przedsięwzięciach Farmaceutycznych (Advanced Studies in Management (CAS) of Biotech, Medtech & Pharma Ventures) w Uniwersytecie w Lozannie i Politechnice Federalnej w Lozannie (2009-2010).

Ocenę dorobku dr Patrycji Nowak-Śliwińskiej przygotowałem w oparciu o przesłane, bardzo dobrze przygotowane materiały w postaci:

- autoreferatu w języku polskim i angielskim w którym przedstawiono i scharakteryzowano rozwój kariery naukowej przed i po uzyskaniu stopnia naukowego doktora,
- wykazu opublikowanych prac naukowych (w j. polskim i angielskim),
- informacji dodatkowych o prowadzonej działalności naukowej, popularyzatorskiej, współpracy naukowej i osiągnięciach dydaktycznych,
- tekstów publikacji stanowiących monotematyczny cykl prac wskazanych jako osiągniecie naukowe stanowiące podstawę postępowania habilitacyjnego,
- oświadczeń współautorów prac stanowiących podstawę postępowania hab.,
- listów polecających
- tekstów publikacji stanowiących pozostały dorobek naukowy.

I. Ocena osiągniecia naukowego wskazanego jako podstawa habilitacji

Jako podstawa postępowania habilitacyjnego Pani Doktor Patrycji Nowak-Śliwińskiej wskazany został cykl sześciu prac oryginalnych i dwóch prac przeglądowych pod wspólnym tytułem „Celowane terapie naczyniowe w schorzeniach z zaburzeniami neowaskularyzacji", opublikowanych w latach 2010-2014 w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. We wszystkich tych pracach Habilitantka jest pierwszym (5) lub ostatnim (3) autorem a we wszystkich ośmiu – autorem do korespondencji. Są to publikacje o wysokim współczynniku oddziaływania (IF); łączną wartość IF wskazanych prac wynosi 45,6 a całkowita liczba punktów MNiSW = 320. Ocena wkładu Habilitantki przedstawiona przez innych współautorów potwierdza wiodącą rolę Pani Doktor Nowak-Śliwińskiej w powstanie tych prac. Wszystkie osiem zostało opublikowanych w renomowanych, recenzowanych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym, były zatem poddane bardzo wnikliwym recenzjom stąd ograniczę się w swojej ocenie do krótkiego podsumowania tychże prac oraz pozostałych osiągnięć przedstawionych w rozprawie habilitacyjnej.

Swoją samodzielną karierę naukową Pani Doktor Patrycja Nowak-Śliwińska rozpoczęła od opracowania modelu zwierzęcego do badania reakcji naczyniowych w postaci błony kosmówkowo-omoczniowej zarodka kurzego. Publikacja pierwsza (P1), autorstwa Nowak-Sliwinska , Ballini, Wagnières i van den Bergh z 2010 roku z czasopisma Microvascular Research (IF=2,39) (Nowak-

Sliwinska P, Ballini JP, Wagnières G, van den Bergh H (2010), Processing of fluorescence angiograms for the quantification of vascular effects induced by anti-angiogenic agents in the CAM model, Microvascular Research, 79: 21-28) jest szczegółowym opisem opracowanej przez Habilitantkę metody obrazowania za pomocą angiografii fluorescencyjnej z kwantyfikacją unaczynienia błony. Model ten oraz ogólnodostępny dla społeczności naukowej program komputerowy jest obecnie wykorzystywany przez wiele grup badawczych na świecie w doświadczeniach biologii naczyniowej/angiogenezy i do opisu morfologii oraz obliczeń liczby naczyń mikrokrążenia. Zgodnie z danymi z bazy Web of Science praca ta cytowana była do chwili obecnej 17 razy.

Kolejna publikacja z cyklu (P2), która ukazała się w 2010 roku w czasopiśmie Angiogenesis (IF=6,188) (Nowak-Sliwinska P, van Beijnum JR, van Berkel M, van den Bergh H, Griffioen AW, (2010), Vascular regrowth following photodynamic therapy in the chicken embryo chorioallantoic membrane, Angiogenesis, 13(4): 281-292.) dotyczy badań nad możliwościami stosowania terapii fotodynamicznej (PDT) w połączeniu z inhibitorami angiogenezy w leczeniu chorób oczu o podłożu neowaskularnym. Habilitantka wykazała w niej, iż terapia fotodynamiczna w zastosowanym modelu indukuje angiogenezę w obecności między innymi czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego. Praca ta została uhonorowana poprzez wybranie do specjalnego elektronicznego wydania e-kampanii Angiogenesis w 2012 roku. Cytowana była do tej pory 25 razy.

Poszukiwania nowych, potencjalnych inhibitorów angiogenezy w postaci małocząsteczkowych związków metaloorganicznych na bazie rutenu zaowocowały publikacją (P3) w Journal of Medicinal Chemistry w 2011 roku (**Nowak-Sliwinska P**, van Beijnum JR, Casini A, Nazarov A, Wagnières G, van den Bergh H, Dyson PJ, Griffioen AW (2011), Organometallic ruthenium (II) compounds with antiangiogenesis activity, Journal of Medicinal Chemistry, 54(11): 3895-3902.). W pracy tej potwierdzono hipotezę, iż właściwości przeciwnowotworowe RAPTA oraz odpowiednich pochodnych DAPTA [Ru (η6 -p-cymen) Cl2 (DAPTA)] (DAPTA = 3,7-diacetylo-1,3,7-triaza-5-fosfabicyklo[3.3.1]nonanu), związków będących organometalicznymi połączeniami rutenu (II), opracowanymi w zespole prof. Dyson'a z Lozanny, przynajmniej częściowo oparte są na aktywności anty-angiogennej. Habilitantka w pracy tej wykazała, że kompleksy RAPTA i DAPTA mogą specyficznie hamować niektóre funkcje komórek śródbłonka, będące istotnym czynnikiem w rozwoju naczyń, tj. proliferację i migrację komórek śródbłonka czy tworzenie ścian naczyń w warunkach *in vitro*. Należy podkreślić, że było to pierwsze doniesienie o anty-angiogennych właściwościach tej grupy związków. Autorka za publikację tej pracy otrzymała nagrodę American Chemical Society za często cytowany artykuł w 2012 roku. Praca do tej pory cytowana była 52 razy.

Po wstępnym badaniu wpływu PDT na naczynia i udowodnieniu, iż terapia fotodynamiczna bezpośrednio indukuje aktywację komórek śródbłonka prowadzącą do angiogenezy, Pani Doktor skoncentrowała swoją aktywność badawczą na optymalizacji skojarzonej terapii fotodynamicznej i terapii anty-angiogennej w modelu zwierzęcym zwyrodnienia plamki ocznej wiązanej z wiekiem (AMD), czego efektem jest czwarta publikacja (P4) z 2012 roku z Journal of Cellular and Molecular Medicine (**Nowak-Sliwinska P**, Weiss A, van Beijnum JR, Wong T, Lovisa B, Ballini JP, van den

Bergh H, Griffioen AW (2012), Angiostatic kinase inhibitors to sustain photodynamic angioocclusion, *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 16(7): 1553-1562.). Celem tej pracy była próba polepszenia wydajności terapii fotodynamicznej przez jej skojarzenie z niektórymi, stosowanymi w terapii zwyrodnienia plamki inhibitorami kinazy tyrozynowej: synitynibu, erlotynibu i sorafenibu. Autorka wykazała m.in., że wszystkie badane związki poprawiły wydajność działania terapii fotodynamicznej, tj. przedłużyły czas okluzji naczyń krwionośnych. Najlepszy wynik osiągnięto stosując terapię fotodynamiczną w połączeniu z sorafenibem. Zaobserwowano również, iż skuteczna dawka inhibitorów kinaz w hamowaniu angiogenezy występującej w skutek zastosowania PDT była około 10 razy niższa niż ta, która jest potrzebna do zahamowania fizjologicznej angiogenezy. Ta niezwykle interesująca publikacja była do tej pory cytowana 9 razy.

Piąta praca z cyklu (P5), opublikowana w tym samym czasopiśmie dwa lata później, w marcu bieżącego roku (Weiss A, van Beijnum JR, Bonvin D, Jichlinski P, Dyson PJ, Griffioen AW, **Nowak-Sliwinska P** (2014), Low-dose angiostatic tyrosine kinase inhibitors improve photodynamictherapy for cancer: lack of vascular normalization, *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 18:480-491), jest kontynuacją prac nad optymalizacją skojarzonej terapii fotodynamicznej oraz anty-angiogennej w leczeniu różnych typów nowotworów. Jej wynikiem jest obserwacja, iż efekt terapeutyczny uzyskiwany w stosowanym modelu był powodowany hamowaniem angiogenezy nie zaś indukcją normalizacji naczyń.

Ostatnia praca z cyklu publikacji oryginalnych (P6) (Kilarski WW, Muchowicz A, Wachowska M, Mężyk-Kopeć R, Golab J, Swartz MA, **Nowak-Sliwinska P** (2014), Optimization and regeneration kinetics of lymphatic-specificphotodynamic therapy in the mouse dermis, *Angiogenesis*, 17:347-357) to próba opracowania warunków, w jakich naczynia limfatyczne w skórze mogą być selektywnie uszkadzane/zamykane przy użyciu terapii fotodynamicznej bez jednoczesnego uszkodzenia sąsiadujących naczyń krwionośnych oraz zdrowych tkanek w sąsiedztwie. W toku badań autorzy pracy dowiedli, iż specyficzna ablacja skóry naczyń limfatycznych w skórze myszy, może być osiągnięta przy zastosowaniu niskich dawek podawanego lokalnie (podskórnie) fotouczulacza (wizudyny), a dawka światła może być dostosowana do pożądanego czasu odbudowania drożności naczyń.

Dopełnieniem osiągnięcia naukowego Habilitantki są dwie publikacje przeglądowe w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym: Biophysica et Biochimica Acta, Reviews in Cancer (IF=9,93) z 2012 roku oraz Progress in Retinal and Eye Research (IF=9,44) z 2013. Pierwsza z nich cytowana była 12 razy.

Osiągnięcie naukowe zebrane przez Habilitantkę w formie sześciu prac oryginalnych stanowiących spójny i powiązany cykl można podsumować jako:

- stworzenie nowego narzędzia do analizy obrazu ułatwiającego kwantyfikację procesu (anty)-angiogenezy na poziomie kapilarnym,
- wykazanie właściwości antyangiogennych małocząsteczkowych związków, pochodnych rutenu (II), umożliwiające zastosowanie tych związków w terapii przeciwnowotworowej,

- opisanie kinetyki angiogenezy po terapii fotodynamicznej oraz jej hamowania w modelu wysiękowego zwyrodnienia plamki ocznej (AMD),
- skuteczne skojarzenie terapii fotodynamicznej z inhibitorami kinaz prowadzące do zahamowania wzrostu guzów nowotworowych,
- ustalenie warunków selektywnego zamykania naczyń limfatycznych przez PDT oraz opisanie kinetyki ich regeneracji.

Całkowity dorobek naukowy Habilitantki to 28 publikacji, w tym 23 prace oryginalne, cztery przeglądowe i jedna monografia z całkowitym współczynnikiem oddziaływania IF równym 132,711. Liczba cytowań podana przez Habilitantkę na podstawie bazy Web of Science wg stanu z lutego 2014 wynosiła 269; indeks Hirscha=8; aktualnie wynosi 317, a indeks Hirscha=9. Dwie publikacje powstały przed uzyskaniem stopnia doktora, natomiast wszystkie pozostałe 26 są dorobkiem naukowym Pani doktor Patrycji Nowak-Śliwińskiej z lat 2007-2014.

Aktywność naukowa Habilitantki przejawia się również w Jej udziale w licznych konferencjach międzynarodowych, zarówno w postaci wykładów wygłaszanych na zaproszenie organizatorów, sesyjnych wykładów konferencyjnych i posterów, jak i pracy w komitetach organizacyjnych niektórych z tych konferencji. Jest ponadto współautorką dwóch patentów i autorką dwóch rozdziałów w książkach.

Reasumując, bardzo wysoko oceniam zarówno osiągnięcie naukowe wskazane jako podstawa habilitacji, zaproponowane w postaci cyklu sześciu publikacji doświadczalnych i dwóch przeglądowych jak i cały dorobek publikacyjny Pani Doktor Patrycji Nowak-Śliwińskiej, który bez wątpienia stanowi wartościowy wkład w poznanie możliwości zastosowania terapii fotodynamicznej skojarzonej z inhibitorami angiogenezy w różnych jednostkach chorobowych.

Ocena działalności organizacyjnej i popularyzatorskiej, współpracy naukowej i osiągnięć dydaktycznych Pani dr Patrycji Nowak-Śliwińskiej

Habilitantka wykazuje w przedstawionych informacjach dodatkowych o działalności naukowej i popularyzatorskiej, współpracy naukowej i osiągnięciach dydaktycznych (Załącznik 5) wieloletnią współpracę naukową z licznymi zespołami naukowymi w Europie i w Polsce (zespół profesora Gołąba z WUM), będąc zarówno współwykonawcą grantów finansowanych przez biznes jak i instytucje finansowe w Polsce i Europie. Aktywność dydaktyczna, pomimo tego, iż w Lozannie nie jest zatrudniona na stanowisku pracownika naukowo-dydaktycznego, jest z powodzeniem realizowana w postaci opieki naukowej nad studentami a także nad doktorantami w charakterze opiekuna naukowego lub promotora pomocniczego (5 osób). Również na polu popularyzacji nauki Pani Doktor jest aktywna, co przedstawia w dokumentacji postepowania habilitacyjnego.

Podsumowując aktywność dydaktyczną, organizacyjną, zaangażowanie w popularyzowanie nauki oraz poziom współpracy naukowej Habilitantki, można z pełną odpowiedzialnością stwierdzić, że w swojej dotychczasowej działalności Pani Doktor Patrycja Nowak-Śliwińska nabrała doświadczeń i umiejętności, które z pewnością pozwolą podołać wymaganiom i wyzwaniom stawianym samodzielnym pracownikom naukowym.

WNIOSEK KOŃCOWY

W podsumowaniu przedstawionej przeze mnie oceny dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego Pani doktor Patrycji Nowak-Śliwińskiej stwierdzam, iż w mojej opinii dorobek naukowy Habilitantki całkowicie odpowiada wymogom stawianym kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego. Nie budzą zastrzeżeń również osiągniecia dydaktyczne i organizacyjne Pani Doktor.

Biorąc pod uwagę wszystkie zawarte w mojej opinii argumenty, stwierdzam, iż Habilitantka spełnia wymogi stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego, określone w stosownych przepisach i wnoszę do Rady Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o dopuszczenie Habilitantki do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego. Biorąc ponadto pod uwagę bardzo znaczący wkład Pani dr Patrycji Nowak-Śliwińskiej w powstanie wszystkich ośmiu prac stanowiących osiągnięcie naukowe – podstawę postępowania habilitacyjnego, ich wartość naukową oraz znakomity cały dorobek naukowy Habilitantki, wnioskuję do Rady Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o wyróżnienie niniejszej rozprawy habilitacyjnej.

Krzysztof Bielawski