



Gdańsk, 30 grudnia 2019 r.

Ocena
osiągnięć naukowo-badawczych, dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego
oraz współpracy międzynarodowej Pani doktor nauk biologicznych
Magdaleny Skoniecznej w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora
habilitowanego nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna

Niżej przedstawioną ocenę przygotowałem zgodnie z art. 179 ust. 2 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. (Dz. U. z 30 lipca poz. 1669) w oparciu o ustawę z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U z 2017 r., poz. 1789 ze zm.), oraz rozporządzeniem Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011 r. w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego (Dz. U Nr 196 poz. 1165).

Ocenę swoją sporządziłem na podstawie dostarczonych materiałów zawierających: (1) wniosek habilitantki o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego, (2) kopię dyplomu nadania doktora nauk medycznych, (3) autoreferat, (4) wykaz opublikowanych prac naukowych wraz z oświadczeniami współautorów, (5) analizę bibliometryczną publikacji habilitantki, (6) osiągnięcia naukowe w postaci cyklu 6 publikacji.

Pani doktor Magdalena Skonieczna w 2002 roku ukończyła studia na Wydziale Biologii na Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. W roku 2007 w Instytucie Biologii Eksperymentalnej Wydziału Biologii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu otrzymała stopień dr nauk biologicznych w zakresie biologii-fizjologii zwierząt na podstawie rozprawy pt. „Funkcje neuropeptydów z rodziny FMRF-amidu u chrząszczy” przygotowanej pod opieką naukową prof. dr hab. Grzegorza Rosińskiego.

W latach 2006-2008 dr Skonieczna była zatrudniona jako specjalista w Zakładzie Teorii i Projektowania Systemów Komputerowych Instytutu Informatyki Politechniki Śląskiej w Gliwicach. Od 2008 roku do chwili obecnej jest zatrudniona na stanowisku adiunkta w Zakładzie Inżynierii Systemów Instytutu Automatyki Politechniki Śląskiej w Gliwicach. Jednocześnie w latach 2007-2012 i 2016-2017 w Katedrze Fizjologii prowadziła w ramach umowy o dzieło zajęcia z fizjologii a od 2017 w Katedrze Patofizjologii zajęcia z patofizjologii ze studentami anglojęzycznymi Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Dentystycznym Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Zabrzu.

Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięcia naukowe Pani doktor Magdaleny Skoniecznej składa się z cyklu 5 powiązanych tematycznie prac oryginalnych i jednej pracy poglądowej pod wspólnym tytułem „Ocena stresu oksydacyjnego i indukcji śmierci komórkowej (programowanej i nieprogramowanej) w komórkach prawidłowych i nowotworowych pod wpływem fizycznych, chemicznych i naturalnych czynników (promieniowanie jonizacyjne IR, daleka czerwień FR, ftalocyjaniny PDT, fluorescencyjne nośniki

leków, resveratrol i berberyna) w warunkach *in vitro*”, które zostały opublikowane na przestrzeni lat 2014-2019.

Praca pt. „Fluorescein nanocarriers based on cationic star copolymers with acetal linked sugar cores. Synthesis and biochemical characterization” została opublikowana w roku 2014 w czasopiśmie Royal Society of Chemical Advances (IF=3,840; MNiSW=35 pkt.). W pracy tej Habilitantka jest drugim autorem, a swój wkład w powstanie pracy ocenia na 30%. Autorzy w swojej pracy przedstawili wyniki badań nad cytotoksycznością polikationowych amfifilowych nośników sprzężonych z izotiocyanianem fluoresceiny (FITC) wobec komórek normalnych i nowotworowych. Badane nośniki zawierały rdzeń metylo- α -D-glukopiranozydowy z ramionami polimetakrylanowymi zawierającymi grupy boczne w formie zmodyfikowanego etylenodiaminą tlenku etylenu sprzężonego z fluoresceiną (FITC). Przeprowadzone badania pokazały znikomą wrażliwość linii pierwotnej fibroblastów skóry na testowane związki, natomiast w komórkach linii HCT-116 wywodzącej się z raka jelita grubego związki te indukowały apoptozę. Dzięki znakowaniu FITC zaobserwowano, że badane polimery lokalizowały się w cytoplazmie zarówno komórek normalnych jak i nowotworowych.

Selektywnej dystrybucji polimerów gwiazdzystych w komórkach poświęcona jest kolejna praca wchodząca w skład osiągnięcia naukowego, która pt. „Cellular response to star-shaped polyacids. Solution behavior and conjugation advantages” została opublikowana w 2017 roku w czasopiśmie Toxicology Letters (IF=3,166; MNiSW=35 pkt.). W pracy tej Habilitantka jest drugim autorem, a swój wkład w powstanie pracy ocenia na 30%. Autorzy pracy opisują wyniki badań nad związkami polimetakrylanowymi (30-40 jednostek MAA) z rdzeniem zawierającym glikozyd fenolowy salicynę. Ramiona polimetakrylanowe (4 lub 6) badanych związków były sprzężone poprzez grupy karboksylowe z fluoresceiną lub doksorubicyną. Zaobserwowano, że badane polimery sprzężone z fluoresceiną zarówno podczas inkubacji z komórkami nowotworowymi linii HCT-116 jak i z normalnymi fibroblastami pochodzenia skórniego akumulują się w ich cytoplazmie. Przy czym badane związki zarówno w formie wolnej jak i związanej z fluoresceiną w zakresie stężeń 0,005-50,0 μ g/ml wywierały efekt toksyczny na normalne fibroblasty a nie na komórki linii HCT-116 wywodzącej się z raka jelita grubego. Badania na komórkach linii MCF-7/R wywodzącej się z raka piersi i opornych na doksorubicynę pokazały, że wpływ badanych związków zależał od ilości ramion polimetakrylanowych sprzężonych z rdzeniem salicynowym oraz od stężenia badanego związku w sposób charakterystyczny dla zjawiska hormezy. Przy stężeniu 12,5 μ g/ml związki z czterema ramionami polimetakrylanowymi nie miały wpływu na przeżywalność komórek MCF-7/R, natomiast te z sześcioma ramionami polimetakrylanowymi istotnie zmniejszały przeżywalność tych komórek. Z kolei większe stężenia polimerowych związków 25,0-500,0 μ g/ml niezależnie od ilości ramion polimetakrylanowych powodowały wzrost proliferacji komórek MCF-7/R. Autorzy pracy zsyntetyzowali również koniugaty badanych polimerów z doksorubicyną oraz poddali je szczegółowej analizie strukturalnej jednak z uwagi na brak rozpuszczalności tych związków w wodzie analiza ich wpływu na komórki nie była możliwa. W oparciu o uzyskane wyniki autorzy pracy sugerują, że znakowane fluoresceiną polimery gwiazdziste mogą być używane jako znaczniki fluorescencyjne w obrazowaniu *in vitro*, natomiast dane uzyskane z analizy struktury koniugatów doksorubicynowych mogą być pomocne przy opracowywaniu nowych nośników polimerowych dla leków.

Kolejna praca wchodząca w skład osiągnięcia naukowego Habilitantki zatytułowana „The impact of DIDS-induced inhibition of voltage-dependent anion channels (VDAC) on cellular response of lymphoblastoid cells to ionizing radiation” została opublikowana w 2017 roku w czasopiśmie Medicinal Chemistry (IF=2,631; MNiSW=20 pkt.). W pracy tej Habilitantka jest pierwszym autorem

a swój wkład w powstanie pracy ocenia na 40%. Wyniki przedstawione w pracy potwierdzają wcześniejsze obserwacje wskazujące, że DIDS będący inhibitorem jonowych kanałów błonowych regulowanych napięciem (VDAC) uczula białaczkowe komórki linii K562 na promieniowanie jonizujące. Autorzy pracy obserwowali, że indukowana promieniowaniem jonizującym (4 Gy) śmierć komórek na drodze apoptozy jest znacząco nasiloną w obecności 500 μ M DIDS. Jednak nie był to efekt zależny od aktywności kaspaz (1, 3, 8 i 9) których aktywności po ekspozycji na promieniowanie jonizujące nie zależały od obecności DIDS. Przeprowadzone doświadczenia pokazały, że w obecności DIDS znacząco wzrasta poziom reaktywnych form tlenu (ROS) generowanych przez radiację natomiast produkcja tlenu azotu istotnie maleje. W oparciu o uzyskane wyniki autorzy pracy wnioskują, że regulowane napięciem kanały błonowe wpływają na odpowiedź komórki na promieniowanie jonizujące modulując szlaki sygnałowe zależne od ROS i NO.

Zagadnieniu indukcji stresu oksydacyjnego w komórkach nowotworowych przez związki pochodzenia naturalnego poświęcona jest praca pt. „Effects of resveratrol, berberine and their combinations on reactive oxygen species, survival and apoptosis in human squamous carcinoma (SCC-25) cells” która została opublikowana w 2019 roku w czasopiśmie *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry* (IF=2,556; MNiSW=35 pkt.). W pracy tej Habilitantka jest pierwszym autorem a swój wkład w powstanie pracy ocenia na 70%. Przedstawione w pracy wyniki wskazują, że ekspozycja linii komórkowej SCC-25 na berberynę w zakresie stężeń 0,65-10 μ g/ml powodowała śmierć komórek na drodze nekrozy, podczas gdy w obecności resveratrolu w tych samych stężeniach dochodziło do indukcji zarówno nekrozy jak i apoptozy komórek, jakkolwiek śmiertelność komórek w obu przypadkach nie różniła się istotnie od tej obserwowanej w hodowli komórek kontrolnych. Cytotoksyczność testowanych związków znacznie wzrastała, kiedy komórki były ekspozycjonowane łącznie na oba związki. Analiza poziomu reaktywnych form tlenu (ROS) wskazała, że zarówno berberyna jak i resveratrol obecne osobno w stosowanych stężeniach nie zmieniały znacząco poziomu ROS w komórkach SCC-25 natomiast kiedy komórki były hodowane w obecności obu związków łącznie to dochodziło do znaczącego wzrostu poziomu ROS. Autorzy pracy uważają, że addytywny cytotoksyczny efekt resveratrolu i berberyny związany jest z indukcją reaktywnych form tlenu.

Kolejna praca wchodząca w skład osiągnięcia naukowego Habilitantki dotyczy zastosowania ftalocyjaniny cynku do indukcji stresu oksydacyjnego w komórce nowotworowej w celu jej zniszczenia. Praca ta pt. „A novel pro-apoptotic role of zinc octacarboxyphthalocyanine in melanoma m45 cancer cell's photodynamic therapy (PDT)” została w 2019 roku opublikowana w czasopiśmie *Journal of Photochemistry and Photobiology, B: Biology* (IF=3,165; MNiSW=30 pkt.). W pracy tej Habilitantka jest autorem korespondencyjnym a swój wkład równorzędny z pierwszym autorem ocenia na 40%. W pracy zaprezentowane zostały wyniki badań nad zastosowaniem oktakarboxyftalocyjaniny cynku (ZnPcOC) jako fotouczulacza w metodzie fotodynamicznego niszczenia linii komórek Me45 wywodzących się z ludzkiego czerniaka. Jako komórki kontrolne stosowano linię normalnych fibroblastów skórnych NHDF oraz unieśmiertelnioną linię komórkową keratynocytów HaCaT. Wykazano, że w normalnych warunkach ZnPcOC był pobierany przez komórki normalne i nowotworowe czemu towarzyszył brak efektów cytotoksycznych. Natomiast ekspozycja komórek na światło laserowe o długości fali 672 nm powodowała wzrost poziomu reaktywnych form tlenu i następczą apoptozę komórek nowotworowych. W komórkach normalnych efekty te były znacznie mniej nasilone. W oparciu o uzyskane wyniki autorzy pracy podkreślają, że fototerapia z zastosowaniem ZnPcOC jako fotouczulacza jest efektywną metodą niszczenia komórek ludzkiego czerniaka.

Ostatnia praca wchodząca w skład osiągnięcia naukowego Habilitantki jest pracą poglądową która zatytułowana „NADPH oxidases: Insights into selected functions and mechanisms of action in cancer

and stem cells” została opublikowana w roku 2017 w czasopiśmie *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (IF=4,936; MNiSW=30 pkt.). W pracy tej Habilitantka jest pierwszym autorem a swój wkład w powstanie pracy ocenia na 70%. Autorzy pracy przedstawili aktualny stan wiedzy na temat oksydaz NADPH (NOX) i roli generowanych przez te enzymy reaktywnych form tlenu (ROS) w rozwoju i funkcjonowaniu komórek macierzystych i komórek nowotworowych oraz macierzystych komórek nowotworowych. W pracy szczególny nacisk położona na omówienie roli NOX w procesie różnicowania, proliferacji, angiogenezy i przerzutowania równocześnie zwracając uwagę na te zagadnienia, które dla pełniejszego zrozumienia wymagają dalszych badań.

Podsumowując, prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego dr Magdaleny Skoniecznej stanowią powiązany tematycznie cykl. Wszystkie te prace zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych, a ich łączna wartość naukometryczna wynosi IF=20,294; punktacja MNiSW=185.

Analizując poszczególne prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego nie sposób zauważyć, że niektóre z nich odbiegają poziomem od pozostałych. W niektórych z nich znalazły się błędy które w nienajlepszym świetle stawiają redakcje tych czasopism oraz samą Habilitantkę, która jak zaznacza w swoich oświadczeniach odpowiadała za analizę wyników doświadczeń biologicznych oraz ich prezentację w formie rycin. W pracy z 2017 roku opublikowanej w *Toxicology Letters* rycina 5 podaje stężenia badanych związków w mg/ml natomiast w tekście te same liczby odnoszą się do µg/ml. Ponadto narracja, którą można znaleźć w autoreferacie nie przystaje do wyników prezentowanych w pracy. Habilitantka na stronie 26 autoreferatu pisze „... sprzęgnięcie z fluoresceiną i z doksorubicyną przeniosło oczekiwane zahamowanie wzrostu linii nowotworowych.” oraz „pomimo tego, że linia ta jest oporna na doksorubicynę udało się efektywnie zmniejszyć jej proliferację i przeżywalność dopiero po zastosowaniu badanych nośników polimerowych” podczas gdy polimerowe koniugaty z doksorubicyną (DOX) okazały się nierozpuszczalne w wodzie i w pracy nie ma żadnych danych na temat biologicznych efektów koniugatów z DOX. Podobną niespójność wyników prezentowanych w pracy z opisem zawartym w autoreferacie można znaleźć w przypadku pracy z 2017 roku opublikowanej w *Medicinal Chemistry*. Habilitantka w autoreferacie na stronie 17 pogrubioną czcionką pisze „zastosowanie DIDS wyindukowało apoptozę w napromieniowanych komórkach K562 poprzez aktywację kaspazy 8 i 9 ...” podczas gdy wyniki przedstawione na rycinie 2C wspomnianej pracy pokazują, że aktywność kaspazy 8 nie ulegała zmianie ani pod wpływem napromieniowania, ani w wyniku działania DIDS jak również w wyniku łącznego działania DIDS i napromieniowania. Podobnie aktywność kaspazy 9 nie zmieniała się pod wpływem ekspozycji komórek K562 na DIDS oraz po napromieniowaniu i ekspozycji na DIDS. Z kolei w pracy z 2019 roku opublikowanej w *Ani-Cancer Agents in Medical Chemistry* nagłówki rycin 1, 2 i 3 zawierają błędną nazwę komórek, gdzie zamiast nazwy SCC-25 znajduje się oznaczenie „SSC-25”.

Pozostawiając na boku wspomniane powyżej błędy i nieścisłości należy zaznaczyć, że wyniki badań opisanych w pracach Habilitantki zwiększają naszą wiedzę o czynnikach wpływających na indukowaną wewnątrzkomórkowym stresem oksydacyjnym śmierć komórki nowotworowej co stanowi istotny wkład w rozwój dyscypliny naukowej, a tym samym spełnia kryteria ustawowe przewidziane dla postępowania habilitacyjnego.

Ocena pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Pani dr Magdalena Skonieczna poza pracami wchodzącymi w skład osiągnięcia naukowego jest współautorką 27 prac oryginalnych, 1 wstępu edytorskiego i jednej monografii. Pani doktor jest również współautorką 8 komunikatów ze zjazdów międzynarodowych oraz 64 komunikatów ze zjazdów krajowych. Łączny współczynnik oddziaływania (IF) prac Habilitantki według bazy Web of

Science wynosi 70,292; punktacja MNiSW 809 (uwzględniając dwie prace przyjęte do publikacji w 2019 r.), liczba cytowań bez autocytowań 250, indeks Hirscha=9.

Podobnie jak prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego większość pozostałych prac Habilitantki jest związanych z wpływem czynników chemicznych i fizycznych na komórki normalne i nowotworowe w kontekście zaburzenia równowagi oksydacyjno-redukcyjnej i indukcji śmierci komórki. Wśród tych prac znajduje się 5 prac poświęconych badaniom nad wpływem promieniowania jonizującego, ultrafioletowego oraz pola elektromagnetycznego na poziom reaktywnych form tlenu i azotu w liniach komórek nowotworowych. W dorobku Habilitantki znajdują się również prace (5 prac) nad wpływem czynników biologicznych (wisfatyna witamina C, berberyna) i chemicznych (karboplatyna, 2-furanon, nanocząsteczki srebra, kompleksy złota) na komórki nowotworowe w aspekcie ich proliferacji i generowania stresu oksydacyjnego. Na szczególną uwagę zasługują badania (7 prac) nad związkami polimerowymi wykorzystywanymi jako nośniki leków przeciwnowotworowych i mechanizmami ich działania. Kolejnym obszarem zainteresowań naukowych dr Magdaleny Skoniecznej są badania nad generowaniem z dojrzałych komórek somatycznych indukowanych komórek pluripotencjalnych (iPSC). Efektem tych zainteresowań jest praca opisująca otrzymanie iPSC z ludzkich fibroblastów skórnych i ich różnicowanie do komórek o fenotypie komórek nabłonkowych rogówki.

Analizując aktywność naukową dr Skoniecznej należy stwierdzić, że jest ona duża. Znajduje to swoje odbicie w ilości projektów badawczych (było ich 5) w realizacji których Pani doktor uczestniczyła oraz ilości opublikowanych prac. Duża aktywność naukowa Habilitantki była wielokrotnie nagradzana. Wśród 12 nagród i wyróżnień które Habilitantka otrzymała w okresie 2011-2017 r. znajdują się nagrody I i III stopnia za indywidualne i zespołowe osiągnięcia naukowe przyznane przez Rektora Politechniki Śląskiej, oraz nagroda dla młodych badaczy Japońskiego Towarzystwa Fizjologicznego przyznana podczas 8 Międzynarodowego Kongresu Fizjologii i Biochemii Porównawczej w Nagoya w 2011 roku.

Poza dużą aktywnością naukową Habilitantka aktywnie uczestniczy również na polu dydaktycznym prowadząc w latach 2007-2012 i 2016-2019 wykłady z patofizjologii i fizjologii dla anglojęzycznych studentów Wydziału Lekarskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Zabrzu. Niestety w dostarczonych dokumentach nie znalazłem wymiaru godzinowego tych zajęć. Natomiast informacje zawarte w autoreferacie wskazują, że dr Skonieczna w okresie ostatnich 11 lat pełniła rolę promotora ponad 80 prac dyplomowych inżynierskich i magisterskich studentów Politechniki Śląskiej w Gliwicach. Ponadto uczestniczyła w 5 pracach doktorskich w roli opiekuna naukowego lub promotora pomocniczego. Od 2013 roku jest członkiem międzywydziałowej komisji dydaktycznej ds. kierunku Biotechnologia na Politechnice Śląskiej. Wygłosiła również dwa wykłady na zaproszenie jeden w 2016 roku na Politechnice Śląskiej i jeden w 2011 roku w Ałmaty (Kazachstan).

W latach 2014-2019 Pani dr Magdalena Skonieczna pełniła również rolę recenzenta dla 16 krajowych i międzynarodowych redakcji czasopism naukowych.

W latach 2011-2015 Habilitantka uczestniczyła w czterech krótkoterminowych szkoleniach w zagranicznych ośrodkach badawczych

- 2015 (27-31 lipca) szkolenie w zakresie cytometrii obrazowej i przepływowej w ramach IGEN Summer School in practical cytometry na Uniwersytecie w Linkoping (Szwecja)
- 2015 (12-16 października) szkolenie z genomiki w ramach EurocanPlatform Summer School w Algarve (Portugalia)

- 2013 (08-09) szkolenie cytologiczne w ramach FUCCI cell cycle progression system training na Université de Nice (Francja)
- 2011 (07-09) staż podoktorski i szkolenie w zakresie badań nad miRNA w Centre de Recherche de L'Hotel-Dieu, Centre Hospitalier Laval University (Kanada)

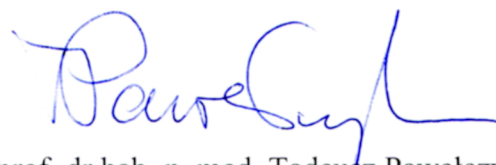
Pani dr Magdalena Konieczna jest członkiem Polskiego Towarzystwa Badań Radiacyjnych (od 2017), członkiem European Association for Cancer Research (od 2010), członkiem Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego (od 2009) i członkiem zarządu Stowarzyszenia na Rzecz Wspierania Badań nad Rakiem.

Wniosek końcowy

Prace składające się na osiągnięcie naukowe dr Magdaleny Koniecznej dotyczą zagadnień związanych z mechanizmami śmierci komórkowej w aspekcie terapii przeciwnowotworowej. Wszystkie te prace ukazały się w recenzowanych czasopismach naukowych. To co wyróżnia prace Habilitantki i co zasługuje na pokreślenie to interdyscyplinarność jej prac, które wykorzystują osiągnięcia organicznej syntezy chemicznej do badań biochemicznych. Jak zaznaczyłem powyżej, pozostały dorobek naukowy dr Magdaleny Koniecznej jest znaczący i charakteryzuje się wysokimi parametrami naukowymi. Ujemną stroną dotychczasowej działalności Habilitantki na polu naukowym jest brak sukcesów w pozyskiwaniu finansowania zewnętrznego na realizowane projekty badawcze. Z drugiej strony trzeba zdawać sobie sprawę, że ulokowanie biologa w środowisku inżynierii systemów automatyki niekoniecznie sprzyja tego typu aktywności.

Na podkreślenie zasługuje duża aktywność Habilitantki na forach krajowych i zagranicznych konferencji naukowych co w powiązaniu z wysoką jakością jej publikacji powoduje, że jest ona rozpoznawana na międzynarodowej arenie naukowej. Znajduje to swoje odbicie w pełnieniu roli recenzenta dla szeregu redakcji międzynarodowych czasopism naukowych. Analiza całokształtu aktywności naukowej i dydaktycznej Habilitantki wskazuje, że posiada cechy samodzielnego badacza naukowego.

Podsumowując, stwierdzam, że całokształt dorobku naukowego dr Magdaleny Koniecznej spełnia wymagania art. 16 ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U z 2017 r., Poz. 1789). W związku z tym, popieram wniosek o nadanie dr Magdalenie Koniecznej stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna.



prof. dr hab. n. med. Tadeusz Pawełczyk