

Dr hab. Iwona Rybakowska

Gdańsk, 11.12.2020

p.o. Kierownika Zakładu Biochemii i Fizjologii Klinicznej

Wydział Nauk o Zdrowiu z Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej

Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego



**Recenzja osiągnięć dr n. biol. Małgorzaty Firczuk w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne**

Dr n. biol. Małgorzata Firczuk ukończyła w 2002 roku studia na Międzyuczelnianym Wydziale Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku uzyskując tytuł magistra biotechnologii oraz w 2003 roku otrzymała tytuł magistra farmacji kończąc studia na Wydziale Farmacji Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku. Dr Małgorzata Firczuk tytuł doktora nauk biologicznych w zakresie biochemii otrzymała 26.06.2007 roku za pracę „Strukturalne i biochemiczne badania enzymów LAS” w Międzynarodowym Instytucie Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie. Z pracą naukową jest związana od 2003 roku a obecnie jest adiunktem naukowym w Zakładzie Immunologii na Wydziale Lekarskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

**Działalność naukowa**

Łączny dorobek naukowy dr n. biol. Małgorzaty Firczuk obejmuje 33 prace w tym przed doktoratem 5 publikacji pełnotekstowych o IF 24,875 MNiSW 96 i 1 publikacja pogładowa o IF 9,250 MNiSW 32 oraz publikacje po doktoracie obejmujące 21 prac oryginalnych o IF 117,084 MNiSW 1015 i 5 prac pogładowych o IF 19,418 MNiSW 260 i 1 praca nie posiadająca IF. Łączna liczba punktów po doktoracie to 136,502 IF oraz 1275 MNiSW. Całkowity dorobek wynosi 170,627 punktów Impact Factor oraz 1403 MNiSW. Liczba cytowań z dnia 16.01.2020 według bazy Web of Science 910, Scopus 970, Indeks Hirscha 14.

Dr Małgorzata Firczuk brała udział w stażach podoktorskich w programie TEAM Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej oraz w programie Bastion, finansowanym w ramach 7 programu Ramowego Unii Europejskiej. Zainteresowania habilitantki pochodzą między innymi z zakresu ukończonych przez nią studiów i dotyczą one badań w zakresie biochemii dotyczące białek zaangażowanych w syntezę kwasów nukleinowych, krystalografii białek, oddziaływań białek z innymi makromolekułami oraz z inhibitorami drobnocząsteczkowymi oraz onkologii eksperymentalnej.

Habilitantka była kierownikiem w projektach Iuventus 2010, Iuventus 2011, SONATA BIS, OPUS, obecnie bierze udział w projektach swoich podopiecznych (NCN PRELUDIUM, NCN ETIUDA, NCN OPUS)

Dr Małgorzata Firczuk współpracuje z ośrodkami polskimi jak i zagranicznymi. W trakcie realizacji projektu STREAM Habilitantka przebywała na stażu w Międzynarodowym Centrum Inżynierii Genetycznej i Biotechnologii w Trieście.

Habilitantka brała udział w powstaniu Patentu Europejskiego nr EP3181118A1 dotyczącego kombinacji inhibitorów txnr i askorbinianu w leczeniu nowotworu złośliwego komórek B

### **Ocena pracy habilitacyjnej**

Praca habilitacyjna jest cyklem ośmiu publikacji dotyczących identyfikacji i badania mechanizmów działania nowych terapii prooksydacyjnych w modelach przedklinicznych nowotworów ( 6 z nich to prace oryginalne IF 30,207; 2 to prace poglądowe o IF 10,028; łączny IF 40,235). Habilitantka jest pierwszym autorem w jednej pracy oryginalnej i dwu pracach poglądowych oraz ostatnim i jednocześnie korespondencyjnym autorem w pięciu pracach oryginalnych, które powstały ze współpracy z podopiecznymi Habilitantki. Dokumenty niezbędne do przeprowadzenia przewodu habilitacyjnego zostały przygotowane dobrze jednak minusem może być brak podpisanych oświadczeń, dotyczących udziału w publikacjach współautorów prac (podpisanych przez współautorów prac).

Cykl prac przynosi kilka ważnych spostrzeżeń:

- 1) Skuteczność przeciwnowotworowa PDT z wykorzystaniem fotofryny może być znacznie osłabiona przez indukcję ekspresji białka opiekuńczego GRP78 oraz indukcję autofagii. Selektywna eliminacja białka opiekuńczego GRP78 przy użyciu cytotoksyny EGF-SubA nasila przeciwnowotworowe działanie PDT w modelach in vitro, indukując nietypową śmierć komórek, niezależną od klasycznych szlaków indukcji apoptozy. Może to mieć

szczególne znaczenie w terapii nowotworów opornych na indukcję klasycznej apoptozy. W badaniach przeprowadzonych na modelach mysich wykazano, że cytotoksyna EGF-SubA wzmacnia działanie PDT in vivo w sposób zależny od indukcji swoistej odpowiedzi immunologicznej. Innym mechanizmem odpowiedzialnym za osłabienie działania PDT jest indukcja autofagii, która przyczynia się do usuwania uszkodzonych oksydacyjnie białek oraz odgrywa rolę cytoprotekcyjną. Zahamowanie autofagii mogłoby służyć jako strategia poprawiająca skuteczność PDT.

Prace oryginalne:

Praca nr 1. **Firczuk M**, Gabrysiak M, Barankiewicz J, Domagala A, Nowis DA, Kujawa M, Jankowska-Steifer E, Wachowska MD, Głodkowska-Mrowka E, Korsak B, Winiarska M, Golab J. „GRP78-targeting subtilase cytotoxin sensitizes cancer cells to photodynamic therapy”. *Cell Death Dis.* 2013;4:e741. IF 2013: 5,177

Praca nr 3. Gabrysiak M, Wachowska M, Barankiewicz J, Pilch Z, Ratajska A, Skrzypek E, Winiarska M, Domagala A, Rygiel TP, Jozkowicz A, Boon L, Golab J, **Firczuk M** (autor korespondujący). „Low dose of GRP78-targeting subtilase cytotoxin improves the efficacy of photodynamic therapy in vivo”. *Oncol Rep.* 2016;35(6):3151-8. IF 2016: 2,662

Praca nr 4. Domagala A, Stachura J, Gabrysiak M, Muchowicz A, Zagozdzon R, Golab J, **Firczuk M** (autor korespondujący). “Inhibition of autophagy sensitizes cancer cells to Photofrin-based photodynamic therapy”. *BMC Cancer.* 2018;18(1):210. IF 2018: 2,933

Praca poglądowa:

Praca nr 7. **Firczuk M**, Winiarska M, Szokalska A, Jodłowska M, Swiech M, Bojarczuk K, Salwa P, and Nowis D. Approaches to improve photodynamic therapy of cancer. *Frontiers in Bioscience.* 2011;16:208-24. IF 2011: 3,520

2) Zidentyfikowano dimeryczne peroksyredoksyny, jako białka docelowe wiążące drobnocząsteczkowy inhibitor SK053 o działaniu przeciwnowotworowym. SK053, w wyniku podwójnej tioalkilacji, mostkuje katalityczne cysteiny w centrum aktywnym dimerycznych peroksyredoksyn, prowadząc do utworzenia kowalencyjnych dimerów opornych na redukcję. Przeprowadzono również badania na peroksyredoksyny które są enzymami usuwającymi nadtlarki i odgrywają ważną rolę w utrzymaniu homeostazy redoks. Jak dotąd rola tych enzymów w chłoniaku Burkitta nie została zbadana. Wykazano, że zablokowanie peroksyredoksyn za pomocą SK053 hamuje proliferację komórek i indukuje apoptozę. Peroksyredoksyny mogą więc stanowić nowe cele terapeutyczne w leczeniu chłoniaka Burkitta.

Praca nr 2. Trzeciecka A, Klossowski S, Bajor M, Zagodzón R, Gaj P, Muchowicz A, Malinowska A, Czerwoniec A, Barankiewicz J, Domagała A, Chlebowska J, Prochorec-Sobieszek M, Winiarska M, Ostaszewski R, Gwizdalska I, Golab J, Nowis D and **Firczuk M** (autor korespondujący). "Dimeric peroxiredoxins are druggable targets in human Burkitt lymphoma". *Oncotarget*. 2016;7(2):1717-31. IF 2016: 5,68

3) Wykazano również silne, synergistyczne działanie pomiędzy inhibitorami układu TRX oraz L-ASC. Enzymy układu TRX, a w szczególności PRDX1, odgrywają istotną rolę w usuwaniu  $H_2O_2$  w nowotworach wywodzących się z limfocytów B. Ponadto AUR, inhibitor układu TRX stosowany jako lek przeciwreumatyczny, zmniejsza zdolność komórek nowotworowych do metabolizowania  $H_2O_2$  i nasila aktywność przeciwnowotworową L-ASC in vitro i in vivo. Połączenie AUR i L-ASC może okazać się skuteczne również w badaniach klinicznych u chorych na nowotwory.

Praca oryginalna nr 5. Graczyk-Jarzynka A, Goral A, Muchowicz A, Zagodzón R, Winiarska M, Bajor M, Trzeciecka A, Fidyk K, Krupka JA, Cyran J, Szczygiel K, Efremov DG, Gobessi S, Jagielski A, Siudakowska K, Bobrowicz M, Kłopotowska M, Barankiewicz J, Malenda A, Lech-Maranda E, Miazek-Zapala N, Skarzynski PH, Domagała A, Golab J, **Firczuk M** (autor korespondujący). „Inhibition of thioredoxin-dependent  $H_2O_2$  removal sensitizes malignant B-cells to pharmacological ascorbate”. *Redox Biol*. 2019; 21:101062. IF 2019: 7,793

Praca poglądowa nr 8. **Firczuk M**, Bajor M, Graczyk-Jarzynka A, Fidyk K, Goral A, Zagodzón R. Harnessing altered oxidative metabolism in cancer by augmented prooxidant therapy”. *Cancer Lett*. 2020;471:1-11. IF 2011: 6,508

4) Enzymy antyoksydacyjne układu tioredoksyny przyczyniają się do wzrostu i rozwoju ostrej białaczki limfoblastycznej B komórkowej (OBL), a ich zablokowanie za pomocą AUR hamuje wzrost białaczki in vitro oraz in vivo. Efekt przeciwbiałaczkowy AUR zaobserwowano również dla podtypów białaczki MLLr oraz Ph+, które charakteryzują się bardzo złym rokowaniem dla chorych. Powyższe wyniki sugerują, że układ tioredoksyny może być nowym celem w terapii OBL. Ponieważ in vivo w modelu mysim AUR tylko częściowo hamuje rozwój białaczki. Prowadzone są dalsze badania przedkliniczne, w których badamy efekty połączenia AUR z innymi lekami. Co rokuje na dalszy rozwój naukowy Habilitantki.

Praca oryginalna nr 6. Fidyk K, Pastorczak A, Goral A, Szczygiel K, Fendler W, Muchowicz A, Bartłomiejczyk MA, Madzio J, Cyran J, Graczyk-Jarzynka A, Jansen E, Patkowska E, Lech-

Maranda, Pal D, Blair H, Burdzinska A, Pedzisz P, Glodkowska-Mrowka E, Demkow U, Gawle-Krawczyk K, Matysiak M, Winiarska M, Juszczyński P, Mlynarski W, Heidenreich O, Golab J, Firczuk M (autor korespondujący)., Targeting the thioredoxin system as a novel strategy against B cell acute lymphoblastic leukemia". *Molecular oncology*. 2019;13(5):1180-1195. IF 2019: 5,962

Przedstawione w publikacjach doświadczenia świadczą iż Habilitantka opanowała wiele technik badawczych oraz umiejętnie korzystała z pomocy innych ośrodków wszystko to wskazuje na duży potencjał dr Małgorzaty Firczyk.

### **Osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne**

Dr n. biol. Małgorzata Firczuk prowadziła w latach 2010-2016 zajęcia z immunologii ze studentami Wydziału Farmaceutycznego. Habilitantka jest współautorką rozdziałów w podręczniku *Immunologia* wydanego nakładem PWN. Dr Małgorzata Firczuk prowadzi 7-osobowy zespół badawczy realizujący 4 granty finansowane przez NCN, jest opiekunem Koła Studenckiego przy Zakładzie Immunologii. Dr Firczuk była jak i jest opiekunem i promotorem pomocniczym w 4 pracach magisterskich, jest opiekunem dwóch doktoratów jest też promotorem w przewodzie doktorskim.

Habilitantka jest członkiem w międzynarodowych i krajowych organizacjach SfRBM (Society for Redox Biology & Medicine), Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej, ESP (European Society for Photobiology).

W ramach działalności popularyzatorskiej udzieliła wywiadu w radiu dotyczącego odkryć Noblistów z dziedziny medycyny.

Habilitantka prowadziła nadzór merytoryczny i współredagowała teksty publikowane na stronie internetowej projektu STREAM.

Habilitantka popularyzuje również naukę wśród najmłodszych, prowadziła spotkania z dziećmi na temat zawodu lekarza, obrony przed drobnoustrojami i zdrowego stylu życia.

Dr n. biol. Małgorzata Firczuk recenzuje również prace naukowe w międzynarodowych czasopiśmiech.

Podsumowując stwierdzam, że dr n. biol. Małgorzata Firczuk spełnia ustawowe i zwyczajowe wymagania stawiane kandydatom do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego i wnioskuje o prowadzenie dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Dr hab. n. med. Iwona Rybakowska

A handwritten signature in black ink, appearing to be the initials 'IR' with a stylized flourish extending downwards.