

Dr hab. n. med. Elżbieta Sarnowska, prof. NIO-PIB
Zakład Immunoterapii Eksperymentalnej
Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej –Curie
Państwowy Instytut Badawczy

Warszawa 06.02.2021

Ocena dorobku naukowego, działalności dydaktycznej i organizacyjnej oraz rozprawy habilitacyjnej pt.

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

dr n. med. Angeliki Muchowicz

Przebieg pracy zawodowej

Habilitantka jest absolwentką Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, gdzie w 2008 roku zdobyła stopień magistra inżyniera biotechnologii pod kierunkiem prof. dr hab. med. Jakuba Gołęba. W latach 2009-2012 była słuchaczką studiów doktorskich w ramach programu TEAM Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej. Pracę doktorską prowadziła w Zakładzie Immunologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pod kierunkiem prof. dr hab. med. Jakuba Gołęba. W 2012 roku Habilitantka uzyskała stopień doktora nauk medycznych za rozprawę zatytułowaną „Próby zastosowania inhibitorów tioredoksyny w leczeniu nowotworów”. Ponadto jeszcze w trakcie doktoratu habilitantka była stypendystką fundacji Union for International Cancer Control. W ramach tego stypendium spędziła 3 miesiące w prestiżowej jednostce badawczej, w Department of Dermatology, Harvard Medical School, Wellman Center for Photomedicine. W trakcie stażu Habilitantka badała rozwój odpowiedzi po PDT oraz działanie nowych fotouczulaczy co zaowocowało 4 publikacjami w dobrych czasopismach naukowych m. in. w Cancer Research oraz European Journal of Cancer. Ponadto, Habilitantka odbyła 2 miesięczny staż w Swiss Federal Institute of Technology w Lozannie w Szwajcarii, jednak nie podała roku, w którym ten staż się odbywał. Współpraca z naukowcami ze Szwajcarii zaowocowała 4 publikacjami w tym 3 pracami

oryginalnymi oraz jedną pracą poglądową. Habilitantka również aktywnie współpracuje z prof. Patrici Agostinis z Leuven Center for Cancer Biology w Belgii badając odpowiedź immunologiczną po szczepionce z zastosowaniem PDT i melfalanu, oraz z International Centre for Genetic Engineering Biotechnology w Triest we Włoszech, gdzie badała funkcję limfocytów T regulatorowych w przewlekłej białaczce limfocytowej.

Dorobek naukowy

Dorobek naukowy dr n. med. Angeliki Muchowicz składa się z 35 prac w tym 28 prac oryginalnych i 7 prac poglądowych. Pięć prac stanowi osiągnięcie naukowe Habilitantki. Cztery prace oryginalne, w tym 3 z pierwszym autorstwem, o łącznym współczynniku cytowań IF=22,191 i jedna poglądowa o IF=7,719. Indeks Hirscha Habilitantki wynosi 16, a liczba cytowań bez autocytowań według bazy Scopus 666. Sumaryczny IF prac wynosi 174,895 natomiast liczba punktów MNiSW 1562.

Omówienie osiągnięcia naukowego

Na osiągnięcie naukowe dr n. med. Angeliki Muchowicz składają się 4 artykuły oryginalne i jeden poglądowy. W trzech pracach oryginalnych Habilitantka jest pierwszym autorem, w jednej z nich oraz pracy poglądowej jest autorem korespondencyjnym.

Głównym tematem osiągnięcia naukowego Habilitantki jest ocena przeciwnowotworowego działania terapii zaburzających równowagę redoks komórki nowotworowej oraz ich wpływ na mikrośrodowisko nowotworu w przedklinicznych badaniach *in vitro* i *in vivo*. Habilitantka postawiła sobie dwa główne cele prowadzonych prac badawczych: pierwszym celem była ocena selektywności nowych inhibitorów tioredoksyny, natomiast drugim celem było zbadanie jak indukowany przez terapię fotodynamiczną stres oksydacyjny wpływa na mikrośrodowisko guza.

W pierwszej części badań Habilitantka wykazała, że adenantyna oprócz hamowania peroksyredoksyn może również hamować enzymy z grupy tioredoksyn. Co ciekawe, jej badania wskazują, że adenantyna jest efektywnym i nieodwracalnym inhibitorem tioredoksyny. Dodatkowo Habilitantka wykazała, że związek ten ma działanie cytostatyczne/cytotoksyczne w modelu ostrej białaczki promielocytowej oraz chłoniaku Burkitta w zależności od zastosowanego stężenia oraz, że hamuje aktywność enzymu izomerazy dwusiarczkowej białek, który jest istotny w procesie składania i fałdowania białek a zaburzenia w jego funkcjonowaniu mogą prowadzić do stresu

siateczki śródplazmatycznej. Taki stres, jeśli trwa długo indukuje proces apoptozy w komórkach. Drugim związkiem, który była badany przez habilitantkę jest SK053. Sk053 jest podobny w budowie chemicznej do adenantyny. Jak wynika z badań przeprowadzonych przez Habilitantkę mechanizm działania związku SK053 jest bardzo podobny do działania adenantyny, dodatkowo Habilitantka wykazała, że działanie cytotoksyczne SK053 wymaga ekspresji białka homologicznego z C/EBP (CHOP) oraz aktywacji kaspazy 12.

Drugim głównym celem pracy badawczej było zbadanie jak indukowany terapią fotodynamiczną stres oksydacyjny wpływa na mikrośrodowisko guza a w szczególności na stan naczyń limfatycznych oraz odpowiedź immunologiczną. W trakcie badań Habilitantka wykazała, że indukowany przez terapię fotodynamiczną ROS powoduje uszkodzenia naczyń limfatycznych, a to z kolei uniemożliwia skuteczną przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną, gdyż zablokowany jest przepływ komórek układu odpornościowego oraz innych ważnych składników do węzłów limfatycznych. Efekt ten był odwracalny w modelu badawczym jakim były mysie ksenografty. Pracę tę w ramach stażu podoktorskiego Habilitantka wykonywała we współpracy z naukowcami z Ecole Polytechnique Federale de Lausanne w Szwajcarii. Dodatkowo, zaobserwowano, że w wyniku terapii fotodynamicznej i indukcji ROS dochodzi do uszkodzenia tkanek, co skutkuje procesem zapalnym. Aby zapobiec zniszczeniu tkanek indukowane są mechanizmy immunosupresyjne. Habilitantka wykazała, że jednym z enzymów odgrywającym kluczową funkcję w immunosupresji indukowanej przez terapię fotodynamiczną jest dioksygenaza-2,3- idoloamin –IDO, która katalizuje reakcję degradacji tryptofanu. Co ciekawe, Habilitantka zaobserwowała, że głównym źródłem IDO są komórki układu odpornościowego: granulocyty i makrofagi intensywnie napływające do guza po zastosowaniu terapii fotodynamicznej. Natomiast zahamowanie enzymu IDO spowodowało zależną od IL-6 silną reakcję toksyczną. Wynik ten pokazuje, że zahamowanie IDO w terapii fotodynamicznej powoduje reakcje letalną, co sugeruje ważną funkcję tego enzymu w utrzymaniu homeostazy pomiędzy aktywacją a zahamowaniem odpowiedzi immunologicznej.

Podsumowanie osiągnięcia naukowego

Autoreferat jest napisany poprawnie z drobnymi lapsusami językowymi lub literówkami, jednakże te niedociągnięcia w niczym nie umniejszają dorobku naukowego Habilitantki, który jest znaczący i wykracza ponad przeciętną. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że Habilitantka jest

główną badaczką w pracach, które stanowią osiągnięcie naukowe. Jej obszerny warsztat naukowy oraz badanie zagadnień związanych z wpływem komórek nowotworowych na mikrośrodowisko, a w szczególności na reakcję układu odpornościowego, w aspekcie zaburzeń równowagi redoks wywołanej przez terapie przeciwnowotworowe stanowi podstawę do dalszych prac badawczych i rozwojowych oraz pokazuje ogromny potencjał naukowy Habilitantki.

Pozostałe osiągnięcia naukowe

Pozostała działalność naukowa Habilitantki po uzyskaniu stopnia doktora koncentruje się nie tylko na badaniu zagadnienia stresu oksydacyjnego indukowanego przez terapie fotodynamiczną oraz nad mechanizmami działania inhibitorów tioredoksyn ale również nad innymi zagadnieniami związanymi z terapiami przeciwnowotworowymi m.in. Habilitantka brała udział w badaniach nad funkcją deacetylazy histonów HDAC6 w ekspresji CD20 oraz w badaniach nad sekwencjonowaniem całego egzomu u pacjenta z kardiomiopatią rozstrzeniową.

Podsumowując tę część chciałabym podkreślić dużą aktywność naukową Habilitantki oraz jej bardzo bogaty warsztat naukowy a co się z tym wiąże znaczącą różnorodność realizowanych projektów. Pozwala to na wielopoziomowe i niestandardowe postrzeganie problemów naukowych. Dodatkowo, pragnę podkreślić, że Habilitantka uczestniczyła w kilku projektach badawczych w uznanych laboratoriach w USA i w Europie, co wzbogaciło jej sposób myślenia naukowego.

Działalności dydaktyczna i organizacyjna

Habilitantka prowadzi współpracę naukową z wieloma ośrodkami zarówno w kraju jak i zagranicą. Jest kierownikiem wielu projektów badawczych. Dodatkowo, Habilitantka zdobyła doświadczenie w pracy ze studentami poprzez sprawowanie opieki merytorycznej oraz będąc promotorem prac inżynierskich i magisterskich. Ponadto od wielu lat sprawuje opiekę nad studentami z Koła Naukowego działającego przy Zakładzie Immunologii WUM oraz prowadzi zajęcia z zakresu immunologii dla studentów Wydziału Farmaceutycznego, Wydziału Lekarskiego oraz English Division Faculty. Jest również recenzentem w wielu czasopismach naukowych o międzynarodowym zasięgu.

Wniosek końcowy

Dr n. med. Angelika Muchowicz legitymuje się dobrze udokumentowanym dorobkiem naukowym, ponadto dysponuje szerokim i wartościowym warształem badawczym nie tylko z zakresu immunologii. Rodzaj stosowanych w pracy badawczej metod, zdolność interpretacji wyników i wyciągania trafnych wniosków oraz szeroka współpraca w ramach krajowych i międzynarodowych projektów badawczych świadczą o ciągłym rozwoju naukowym Habilitantki. Prace naukowe będące dorobkiem naukowym Habilitantki zostały opublikowane w bardzo dobrych czasopismach naukowych o wysokim współczynniku oddziaływania. W związku z tym, stwierdzam, że przedstawione przez dr n. med. Angelikę Muchowicz osiągnięcie naukowe oraz jej pozostały dorobek naukowy jak również działalność dydaktyczna i organizacyjna spełniają merytoryczne i formalne wymogi stawiane kandydatom ubiegającym się o przyznanie stopnia doktora habilitowanego określone w art. 219 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku – Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce.

Eliżeta Sarmoushe