

Kraków, 20.07.2021

**Ocena osiągnięcia naukowego oraz istotnej aktywności naukowej
dr n. med. Angeliki Muchowicz w postępowaniu habilitacyjnym w dziedzinie nauk
medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauk medycznych**

Swoją ocenę przedstawiam na podstawie otrzymanej dokumentacji Habilitantki, w tym autoreferatu, analizy bibliometrycznej Jej dorobku naukowego oraz cyklu prac zakwalifikowanych jako osiągnięcie naukowe.

Podstawowe informacje o Kandydatce do stopnia naukowego doktora habilitowanego

Dr n. med. Angelika Muchowicz w 2008 roku ukończyła studia wyższe na kierunku biotechnologia Międzywydziałowego Studium Biotechnologii Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, uzyskując stopień magistra inżyniera biotechnologii. Wkrótce potem, w roku 2009, Habilitantka rozpoczęła studia doktoranckie na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, gdzie w ramach projektu z programu TEAM, finansowanego przez Fundację na rzecz Nauki Polskiej, pod kierunkiem Profesora Jakuba Gołąba prowadziła w Zakładzie Immunologii WUM badania do swojej rozprawy doktorskiej zatytułowanej „Próby zastosowania inhibitorów tioredoksyny w leczeniu nowotworów”. W roku 2012 Habilitantka obroniła pracę doktorską i uzyskała stopień doktora nauk medycznych. W tym samym czasie podjęła pracę w Zakładzie Immunologii WUM, gdzie pracuje do chwili obecnej na stanowisku asystenta naukowego.

Ocena osiągnięcia naukowego

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe dr Angeliki Muchowicz stanowi cykl 4 publikacji oryginalnych i jednej publikacji poglądowej, opatrzonych wspólnym tytułem

„Przeciwnowotworowe działanie terapii zaburzających równowagę redoks komórki nowotworowej oraz ich wpływ na mikrośrodowisko nowotworu w przedklinicznych badaniach *in vitro* i *in vivo*”. Prace składające się na osiągnięcie naukowe zostały opublikowane w latach 2015-2020 i we wszystkich z nich Habilitantka jest autorem wiodącym - pierwszym autorem (3 prace) lub autorem korespondencyjnym (2 prace), co świadczy o Jej kluczowej roli nie tylko na etapie realizacji badań, ale również w trakcie powstawania ich koncepcji. Łączny współczynnik oddziaływania IF publikacji składających się na osiągnięcie naukowe wynosi 29,91, a liczba punktów MNiSW/MEN - 400 (z uwzględnieniem wyłącznie publikacji oryginalnych - IF=22,191; MNiSW/MEN = 260).

Problematyka podjęta w przedstawionym osiągnięciu naukowym jest kontynuacją badań Habilitantki, zapoczątkowanych jeszcze w okresie studiów magisterskich i rozwijanych później w ramach rozprawy doktorskiej, a koncentrujących się wokół molekularnych mechanizmów regulujących efektywność terapii fotodynamicznej (PDT) nowotworów. Za cel przedstawionych w przewodzie habilitacyjnym badań dr Muchowicz postawiła sobie ambitne zadania oceny, z jednej strony, selektywności nowych inhibitorów tioredoksyny, enzymu biorącego udział w neutralizacji ROS i potencjalnie ograniczającego skuteczność takiej formy leczenia (publikacja nr 1 i 2), a z drugiej strony, zbadanie jak stres oksydacyjny, indukowany przez PDT wpływa na mikrośrodowisko guza (publikacja nr 3 i 4). Podjęcie tej tematyki badawczej było ze wszech miar uzasadnione, bowiem PDT jest jedną z obiecujących nowych form leczenia nowotworów, polegającą na powstawaniu toksycznych dla komórek nowotworowych związków o charakterze rodnikowym pod wpływem aktywacji światłem fotouczulacza, co prowadzi do śmierci komórek nowotworowych w następstwie stresu oksydacyjnego. Dodatkowo PDT indukuje lokalny proces zapalny, sprzyjający odpowiedzi przeciwnowotworowej. Realizacja podjętych przez dr Muchowicz badań stała się przedmiotem 4 prac oryginalnych, opublikowanych w wiodących dla tej tematyki czasopismach, o wysokim współczynniku oddziaływania. Pomimo upływu kilku lat od publikacji tych artykułów, ich przekaz jest wciąż bardzo aktualny.

W dwóch pierwszych pracach cyklu, Habilitantka wykorzystując ustalone linie komórek nowotworowych ostrej białaczki promielocytowej (NB4) oraz chłoniaka Burkitta (Raji) wykazała, iż adenantyna (publikacja nr 1 pt. „*Adenanthin targets proteins involved in the regulation of disulfide bonds*”) oraz związek SK053 wynaleziony przez Zespół Profesora Gołąba (publikacja nr 2 pt. „*SK053 triggers tumor cells apoptosis by oxidative stress-mediated endoplasmic reticulum stress*”), w warunkach *in vitro* hamują aktywność układu

tioeredoksyna-reduktaza tioeredoksyny oraz innych enzymów, istotnych w utrzymaniu w komórce równowagi redoks. W efekcie zahamowania tych szlaków enzymatycznych w komórkach nowotworowych dochodzi do stresu oksydacyjnego i indukcji ich śmierci na drodze apoptozy. W przypadku związku SK053 mechanizm indukcji apoptozy komórek nowotworowych został dokładnie opisany w aspekcie stresu oksydacyjnego siateczki śródplazmatycznej, na przykładzie linii komórkowej Raji (publikacja nr 2). W publikacji tej Habilitantka wykazała, iż apoptoza indukowana stresem siateczki śródplazmatycznej jest związana ze wzrostem ekspresji genu kodującego czynnik transkrypcyjny CHOP oraz aktywacją kaspazy-12. W tym kontekście interesującym byłoby zweryfikowanie, czy przedstawiony przez Habilitantkę efekt przeciwnowotworowy adenantyny i SK053 jest ograniczony tylko do komórek nowotworów hematologicznych, jak przedstawiono w publikacjach, czy również będzie występował w komórkach nowotworów litych, co pozwoliłoby na potencjalne szersze wykorzystanie tych inhibitorów w klinice. Ta tematyka z powodzeniem może być przedmiotem dalszych badań Habilitantki.

W dwóch kolejnych pracach cyklu, dr Muchowicz skupiła się na efektach PDT ograniczających jej przeciwnowotworową skuteczność, głównie w aspekcie wpływu tej formy leczenia na mikrośrodowisko guza. I tak, w publikacji nr 3 pt. *„Inhibition of lymphangiogenesis impairs antitumour effects of photodynamic therapy and checkpoint inhibitors in mice”*, Habilitantka w przekonujący sposób dokumentuje na modelu zwierzęcym hamujący wpływ PDT na tworzenie naczyń limfatycznych drenujących obszar guza, co wiąże się z przejściowym ograniczeniem migracji komórek dendrytycznych do lokalnych węzłów chłonnych. Wydawać by się mogło, iż efekt taki będzie terapeutycznie pożądany, ze względu na ograniczenie przerzutowania komórek nowotworowych drogą limfatyczną, niemniej jednak, jak wykazała Habilitantka, długotrwałe utrzymywanie takiego stanu, np. poprzez podawanie lenalidomidu lub lokalną produkcję przez komórki nowotworowe receptora typu 3 dla czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (sVEGFR3) - związków hamujących regenerację naczyń limfatycznych, prowadziło do wyraźnego upośledzenia indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej oraz ograniczało efektywność immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał blokujących immunologiczne punkty kontroli (anty-PDL-1). Obserwacje te są bardzo istotne z klinicznego punktu widzenia i wskazują na potrzebę kojarzenia PDT z leczeniem wspomagającym regenerację naczyń limfatycznych w obrębie nowotworu. Z kolei, w publikacji nr 4 pt. *„Inhibition of IDO leads to IL-6-dependent systemic inflammation in mice when combined with photodynamic therapy”*, Habilitantka podnosi rolę

procesu zapalnego indukowanego przez PDT w skuteczności tej formy terapii przeciwnowotworowej. Szczególnie zwraca uwagę na kompensacyjne w stosunku do reakcji zapalnej mechanizmy immunosupresyjne, mające na celu ograniczenie lokalnych uszkodzeń tkankowych, powstałych w następstwie PDT. Jednym z nich jest mechanizm zależny od 2,3-dioksygenazy indoleaminy (IDO), enzymu związanego z jednej strony z metabolizmem tryptofanu, niezbędnego dla zapewnienia właściwych funkcji limfocytów T efektorowych, a z drugiej, istotnego dla ekspansji limfocytów T regulatorowych. W publikacji tej dr Muchowicz przedstawia wyniki badań przeprowadzonych na modelu zwierzęcym i wskazuje, iż zahamowanie aktywności enzymu IDO wzmacnia przeciwnowotworowy efekt PDT, ale wiąże się z niepożądanym i zagrażającym życiu uogólnionym stanem zapalnym, zależnym od IL-6. W tym kontekście, Habilitantka konkluduje, iż niezbędne są dalsze badania w celu znalezienia optymalnego rozwiązania pomiędzy zahamowaniem aktywności IDO i ograniczeniem stanu zapalnego, co w dalszej kolejności przyczyniłoby się do szerszego wykorzystania PDT w leczeniu nowotworów.

W artykule poglądowym pt. „*The dual role of tumor lymphatic vessels in dissemination of metastases and immune response development*” (publikacja nr 5) Habilitantka przedstawiła stan wiedzy na temat roli naczyń limfatycznych guza w procesie przerzutowania nowotworu oraz powstawania odpowiedzi immunologicznej, również w kontekście stosowania PDT.

W podsumowaniu tej części recenzji uważam, iż przedstawione osiągnięcie naukowe pod wspólnym tytułem „Przeciwnowotworowe działanie terapii zaburzających równowagę redoks komórki nowotworowej oraz ich wpływ na mikrośrodowisko nowotworu w przedklinicznych badaniach *in vitro* i *in vivo*” stanowi oryginalny i istotny wkład naukowy dr Angeliki Muchowicz w rozwój badań nad wykorzystaniem PDT i rolą stresu oksydacyjnego w terapii przeciwnowotworowej. Fakt opublikowania artykułów wchodzących w skład tego osiągnięcia w wiodących dla tej tematyki czasopismach (*Biochemical Pharmacology*, *European Journal of Cancer*, *Cancer Immunology Immunotherapy* oraz *Oncoimmunology*) dodatkowo weryfikuje ich wysoką wartość naukową. Nie bez znaczenia jest również fakt, iż wyniki przedstawionych badań mogą przyczynić się w przyszłości do opracowania schematów leczenia poprawiających efektywność PDT w onkologii.

Ocena innych kierunków istotnej aktywności naukowej

Analiza bibliometryczna dorobku naukowego dr Angeliki Muchowicz z dnia 09.06.2020 roku przygotowana przez Bibliotekę Główną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego podsumowuje osiągnięcia naukowe Habilitantki z okresu przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora, jak i po jego uzyskaniu. Z analizy tej wynika, iż dr Muchowicz, po uzyskaniu stopnia naukowego doktora kilkakrotnie zwiększyła swój dorobek publikacyjny, tak pod względem ilościowym, jak i jakościowym (liczba publikacji oryginalnych 7 vs 21; IF=34,055 vs 124,085; porównanie punktów MNIŚW/MEN ze względu na zmianę punktacji czasopism w 2019 roku jest mało miarodajne). Dodatkowo, Habilitantka jest współautorem 6 prac poglądowych w czasopismach z Listy Filadelfijskiej o łącznym IF=16,755; 1 artykułu w czasopiśmie bez IF oraz 2 rozdziałów w podręcznikach. Doktor Muchowicz jest również współautorką zarejestrowanego zgłoszenia patentowego. Sumaryczny IF Habilitantki z całości dorobku naukowego, wg listy Journal Citation Reports, zgodnie z rokiem opublikowania wynosi 134,934, liczba cytowań - 813 (wg bazy Scopus), a indeks Hirscha = 16.

Na podstawie przedstawionych danych stwierdzam, iż dorobek naukowy Habilitantki jest wysmienity. Zasadnicza część najbardziej wartościowych prac powstała po uzyskaniu przez Habilitantkę stopnia doktora nauk medycznych. Dorobek ten nie tylko spełnia, ale w znacznym stopniu przekracza wymogi stawiane zwyczajowo w postępowaniach habilitacyjnych. Uwagę zwraca duża liczba prac oryginalnych, opublikowanych w uznanych czasopismach z wysokim IF, co świadczy o dużej aktywności naukowej Autorki i wysokiej jakości Jej badań. W tym kontekście dziwi nieco brak zestawienia uczestnictwa Habilitantki w konferencjach krajowych i zagranicznych, ze szczególnym uwzględnieniem Jej prezentacji ustnych. Aktywne uczestnictwo w życiu naukowym środowiska, a zwłaszcza prezentacje ustne rezultatów swoich badań, są bowiem istotnym elementem rozwoju każdego naukowca.

Od początku swojej pracy badawczej, dr Muchowicz współpracuje z różnymi zespołami WUM oraz partnerami zewnętrznymi. I tak Habilitantka w swoim dorobku posiada publikacje z zespołem Zakładu Genetyki Medycznej oraz Zakładu Diagnostyki Laboratoryjnej i Immunologii Klinicznej Wieku Rozwojowego WUM, Instytutu Chemii Organicznej PAN, Instytutu Hematologii i Transfuzjologii, a także partnerami zagranicznymi z USA, Szwajcarii, Belgii i Włoch, u których realizowała kilkumiesięczne staże naukowe.

Habilitantka intensywnie brała/bierze również udział w realizacji własnych projektów badawczych finansowanych ze środków MNIŚW oraz NCN. Dotychczas dr Muchowicz

kierowała/kieruje 3 dużymi projektami, w tym projektem SONATA (2014 r.) oraz OPUS (2018 r.). Dowodzi to dużej samodzielności naukowej, osiągniętej przez Habilitantkę na długo przed przystąpieniem do procedury habilitacyjnej.

Analiza tej części aktywności naukowej dr Angeliki Muchowicz pozwala stwierdzić, iż Habilitantka jest wyróżniającym się naukowcem, a Jej zainteresowania naukowe są bardzo spójne. W mojej ocenie, ta konsekwencja w dążeniu wybranego przez Habilitantkę problemu badawczego zasługuje na szczególne podkreślenie i uznanie. W trakcie swojego rozwoju naukowego Habilitantka wykształciła zdolność tworzenia samodzielnych koncepcji prowadzenia tych badań i wyciągania odpowiednich wniosków, co czyni Ją dojrzałym badaczem. Dojrzałość ta znalazła uznanie środowiska międzynarodowego, czego wyrazem jest trwała współpraca dr Muchowicz z ośrodkami zagranicznymi, a także powoływanie Jej na *ad hoc* recenzenta dla renomowanych czasopism z listy JCR, takich jak: *International Journal of Cancer*, *International Journal of Immunology*, *Pharmaceutics*, *Experimental Hematology*.

Za swoje osiągnięcia naukowe dr Angelika Muchowicz była wielokrotnie nagradzana prestiżowymi stypendiami krajowymi i zagranicznymi, jak np. stypendium START Fundacji na rzecz Nauki Polskiej, stypendium fundacji L'Oreal-UNESCO dla kobiet w nauce, stypendiami Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego, a także stypendium ICRET fundacji Union for International Cancer Control, w ramach którego Habilitantka odbyła 3-czny staż w jednej z najlepszych uczelni medycznych na świecie - Harvard Medical School w Bostonie.

Ocena działalności dydaktycznej

Działalność dydaktyczną dr Angeliki Muchowicz oceniam również bardzo wysoko. W ramach tej działalności dr Muchowicz prowadzi zajęcia dydaktyczne z przedmiotu „Immunologia” dla studentów Wydziału Lekarskiego, Wydziału Farmacji oraz English Division Faculty - szkoły medycznej dla obcokrajowców WUM. Jej praca na tym polu jest wysoko oceniane przez studentów w ankietach studenckich. Od wielu lat Habilitantka jest również opiekunem Studenckiego Koła Naukowego działającego przy Zakładzie Immunologii WUM. W tym miejscu nie można nie wspomnieć o współautorstwie dr Muchowicz jednego z rozdziałów podręcznika akademickiego „Immunologia”, najbardziej popularnego wśród studentów podręcznika do nauki tego przedmiotu.

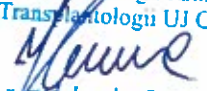
Habilitationka jest również zaangażowana w promowanie młodej kadry. W tym aspekcie, dr Muchowicz dotychczas była promotorem 1 pracy inżynierskiej i 3 prac magisterskich (w 1 była promotorem pomocniczym), realizowanych w SGGW lub WUM.

Wniosek końcowy

Po zapoznaniu się z przedstawionym cyklem publikacji naukowych, wchodzących w skład osiągnięcia naukowego oraz całością dorobku naukowego dr Angeliki Muchowicz stwierdzam, iż Habilitationka posiada cechy i kwalifikacje, które charakteryzują dojrzałego i samodzielnego pracownika nauki. Od początku swojej pracy naukowej Habilitationka realizuje i konsekwentnie rozwija badania związane z terapią fotodynamiczną i jej mechanizmami, pod kątem poszukiwania możliwości poprawy jej skuteczności w leczeniu nowotworów. Jej dorobek naukowy należy ocenić jako wyróżniający na tym etapie rozwoju zawodowego i to zarówno pod względem ilościowym, jak i jakościowym. Samo osiągnięcie naukowe jest oryginalnym opracowaniem, posiadającym potencjalne znaczenie praktyczne i stanowiącym znaczący wkład Autorki w rozwój dyscypliny naukowej.

W podsumowaniu, moja bardzo wysoka ocena dorobku naukowego Habilitationki pozwala mi z pełnym przekonaniem zwrócić się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o nadanie dr Angelice Muchowicz stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Ze względu na bardzo wysoki poziom naukowy przedstawionego do recenzji osiągnięcia, wnoszę o wyróżnienie przedmiotowej rozprawy habilitacyjnej.

Katedra Immunologii Klinicznej
i Transplantologii UJ CM

dr hab. n. med. Jarosław Baran, prof. UJ