



Katedra Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii

Warszawa, dnia 03 września 2022 r.

Recenzja w postępowaniu habilitacyjnym Pani doktor Izabeli Nawrot-Hadzik

1. Przebieg edukacji i kariery zawodowej

Pani doktor Izabela Nawrot-Hadzik ukończyła studia na Wydziale Farmaceutycznym Akademii Medycznej we Wrocławiu, uzyskując w 2010 r. tytuł zawodowy magistra. W latach 2011-2012 i 2017-2020 pracowała na stanowisku asystenta w Katedrze Biologii i Botaniki Farmaceutycznej Wydziału Farmaceutycznego, Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. W latach 2012-2016 w tej samej jednostce była doktorantką, a w 2019 r. obroniła pracę doktorską pt: "Różnorodność fitochemiczna kłączy inwazyjnych roślin leczniczych z rodzaju *Reynoutria* oraz ich aktywność przeciwdrobnoustrojowa i przeciwutleniająca", której promotorem był prof. dr hab. Adam Matkowski, promotorem pomocniczym dr Sylwester Ślusarczyk, i tym samym uzyskała stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk farmaceutycznych. Od 2020 do chwili obecnej Habilitantka pracuje na stanowisku adiunkta w tej samej jednostce naukowej, która zmieniła nazwę na: Katedra Biologii i Biotechnologii Farmaceutycznej, której kierownikiem jest prof. dr hab. Adam Matkowski.

2. Ocena dorobku naukowego

W ocenie dorobku naukowego Habilitantki należy podkreślić iż jej kariera naukowa jest jednocześnie bardzo spójna tematycznie jak i zawiera nowe kierunki rozwoju naukowo-zawodowego.

Habilitantka od początku swojej pracy naukowej, już przed uzyskaniem stopnia doktora, była związana z badaniem rdestowców, zwłaszcza w kierunku analizy ich składu polifenolowego, w tym trudnej analitycznie grupy związków zaliczanych do garbników. Doktorantka zajęła się pierwotnie rdestowcem japońskim (*Reynoutria japonica*), a następnie także innymi gatunkami jak rdestowiec sachaliński (*R. sachalinensis*) i ich mieszańcem rdestowcem pośrednim (*Reynoutria x bohemica*). Badania fitochemiczne prowadzone przez



Habilitantkę wskazały na bardzo ciekawy skład chemiczny tych roślin, od stylbenów, poprzez antrachinony i flawna-3-ole, po rzadkie disacharydowe estry fenylopropanoidów: wanikozydy czy lapatozydy. Do ważnego osiągnięcia należy zaliczyć wyizolowanie przez Habilitantkę nowego związku z tej grupy: 3,6-*O*-di-*p*-kumaroilo- β -fruktofuranozylo-(2 \rightarrow 1)-(2'-*O*-acetylo-6'-*O*-feruloilo)- β -glukopyranozydu, a także zidentyfikowanie, lub częściowe zidentyfikowanie metodą LC-ESI-MS/MS około 140 związków występujący w tych trzech gatunkach. Ponadto Doktorantka rozpoczęła, rozwijane po uzyskaniu stopnia doktora, szerokie badania biologiczne nad aktywnością zarówno związków jak i wyciągów uzyskanych z tych surowców roślinnych. W wyniku prowadzonych prac badawczych pani Izabela Nawrot-Hadzik przedstawiła rozprawę doktorską pt: „Różnorodność fitochemiczna kłaczy inwazyjnych roślin leczniczych z rodzaju *Reynoutria* oraz ich aktywność przeciwdrobnoustrojowa i przeciwutleniająca”, którą obroniła w 2019 roku. Warto w tym miejscu podkreślić, iż pani Izabela Nawrot-Hadzik, w okresie przed obroną doktoratu była kierownikiem grantu Preludium realizowanym w latach 2013-2016.

Ponadto Habilitantka prowadziła i prowadzi badania fitochemiczne dla innych surowców roślinnych, bogatych w polifenole w tym garbniki oraz saponiny, także jako wykonawca grantu OPUS oraz OPUS+LAP, co wiąże się na dodatkową współpracą międzynarodową.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu, Pani Nawrot-Hadzik rozwijała dalsze współprace naukowe (w tym międzynarodowe), w celu poszerzenia panelu badań biologicznych dla wyciągów, a zwłaszcza związków izolowanych z rodzaju rdestowiec. Co ciekawe w trakcie badań nad potencjalnym zastosowaniem wyciągów z rdestowca w chorobach przyzębia, rozwinął się drugi kierunek zainteresowań zawodowych Habilitantki. Od 2017 roku rozpoczęła współpracę, trwającą do dziś, z międzynarodowym zespołem z Wrocławia i Drezna dotycząca badań klinicznych i przedklinicznych biomateriałów stomatologicznych. Ponadto Habilitantka od września do maja 2021 roku była członkiem zespołu po stronie Lidera projektu badawczo-rozwojowego NCBiR dotyczącego opracowania metody pozyskiwania i izolacji mezenchymatycznych komórek zrębu z zębów na potrzeby regeneracji ubytków kostnych w stomatologii. W mojej opinii zdolność do znany profilu pracy zawodowej jest dużym atutem i świadczy o chęci dalszego rozwoju i wychodzenia poza ramy ustabilizowanej pracy naukowej. Z drugiej strony w dokumentacji nie jest w pełni wyjaśniona rola Habilitantki w tych projektach, a opisane zadania ograniczają się do opracowywania



wyników oraz ekspertyz. Generalnie okres po uzyskaniu stopnia doktora cechuje się szeroką współpracą międzyorskową i międzynarodową, co nie jest takie powszechne nawet wśród stosunkowo młodych naukowców polskich. W tym okresie, Habilitantka brała udział w wielu konferencjach krajowych i międzynarodowych, z tym że miała tylko jedno wystąpienie ustne i to przed uzyskaniem stopnia doktora. Brak jest także informacji na temat kierowania grantami (poza uczelnianymi), w okresie po uzyskaniu stopnia doktora, ale to może być związane z krótkim okresem pomiędzy doktoratem a habilitacją.

Pani Izabela Nawrot-Hadzik podnosiła swoje umiejętności szkoląc się w jednostkach krajowych jak i zagranicznych. Habilitantka była na stażu naukowym krótkoterminowym (kilka dni) oraz na dwóch stażach naukowym długoterminowych: 2- miesięcznym w Charite Medical University w Berlinie (w 2019 roku) i 4- miesięcznym (w 2021 roku) w Stomatologicznym Centrum Technologii Sp. Z.o.o. we Wrocławiu. Pobyty te kończyły się najczęściej dalszą współpracą i/lub publikacjami naukowymi.

Przechodząc do oceny całego dorobku publikacyjnego Habilitantki zacznę od danych liczbowych: Kandydatka w swoim dorobku opublikowała 15 prac doświadczalnych (w tym 4 prace wchodzące w cykl), 3 prace przeglądowe (w tym 2 prace wchodzące w cykl) oraz kilka monografii w tym rozdział w książce „Handbook of dietary phytochemicals” (Springer, 2021 Singapore). Sumaryczna ocena całego dorobku Kandydatki wynosi 19 prac o łącznym współczynniku oddziaływania $IF = 68,653$ (nie podaję sumarycznych punktów MNiSW, gdyż zmiany punktacji uniemożliwiają przeprowadzenie analizy porównawczej). Dorobek ten należy ocenić jako bardzo dobry, habilitantka niewątpliwie jest specjalistką w badaniu aktywności biologicznej szeroko rozumianych związków polifenolowych.

Całkowita liczba cytowań według bazy Web of Science Core Collection wynosi 140 (bez autocytowań), a index Hirsha 7. Co należy uznać za wynik bardzo przyzwoity, świadczący o dość sporym zainteresowaniu tematyką badawczą kandydatki.

Generalnie, działalność naukowa habilitantki po doktoracie (jak i przed) ma charakter bardzo spójny i jest związana z identyfikacją, izolacją i aktywnością biologiczną szeregu związków z grupy polifenoli.

Należy też podkreślić umiejętność współpracy z różnymi ośrodkami naukowymi jak i umiejętność planowania badań naukowych. Habilitantka jawi się jako dojrzała badaczka.



3. Ocena dorobku habilitacyjnego

Osiągnięcie naukowe będące podstawą rozprawy habilitacyjnej, stanowi tematycznie powiązany cykl 4 prac oryginalnych i 2 pracy przeglądowych. Prace zostały opublikowane w latach 2020-2021, w różnych czasopismach naukowych: *International Journal of Molecular Sciences* (1), *Pharmaceuticals* (1), *Pharmaceutics* (1), *Nutrients* (3) należących do tego samego wydawcy MDPI. Łączny współczynnik oddziaływania wymienionego cyklu prac wynosi 35,258, a łączna punktacja MNiSW 760 (wszystkie prace wg. nowej punktacji ministerialnej). Zatem, średni IF cyklu wynosi ~5,8. Zważywszy iż średni współczynnik oddziaływania w naukach farmaceutycznych wynosi około 2 jest to wynik wyśmienity. Warto jednak wspomnieć, że ze względu na specyfikę wydawnictwa MDPI, większość jego tytułów zalicza wysoki wzrost współczynnika oddziaływania. Czas powstawania prac jest krótki, niespełna 2-letni, ale śledząc przebieg kariery naukowej Habilitantki, domyślam się, że idea badań jak i część doświadczeń powstała na przestrzeni kilku lat.

Pozostając przy ocenie formalnej, znaczący wkład naukowy Habilitantki w powyższe prace nie budzi wątpliwości, gdyż w 5 artykułach jest pierwszym autorem, w 2 artykułach autorem korespondencyjnym, a w 1 artykule ostatnim autorem. Jednak dla porządku trzeba nadmienić, iż w deklaracji wkładu Habilitantki, był on zarówno merytoryczny (konceptja badań i analiza wyników badań) jak i polegał na wykonaniu części doświadczeń (głównie fitochemicznych).

Cały cykl jest niewątpliwie powiązany tematycznie, ale Habilitantka, nie podkreśla najważniejszych osiągnięć swoje pracy (szkoda), a jedynie przedstawiła 5 hipotez i 5 wniosków: po 4 do każdej pracy doświadczalnej i 1 do obu prac przeglądowych, które są ze sobą komplementarne. Z tego względu jako recenzentka odniosę się do każdej z nich osobno.

W moim odczuciu najciekawsze są prace, które można powiązać z zewnętrznym lub miejscowym zastosowaniem wyciągów z rdestowca. Zwłaszcza praca **P3** (In Vitro Gingival Wound Healing Activity of Extracts from *Reynoutria japonica* Houtt Rhizomes. Nawrot-Hadzik I, Matkowski A, Pitułaj A, Sterczała B, Olchowy C, Szewczyk A, Choromańska A. *Pharmaceutics*. 2021;13(11):1764. doi: 10.3390/pharmaceutics13111764) dotycząca potencjalnego wpływu wyciągów z rdestowca japońskiego na stymulację gojenia ran dziąseł poprzez wpływ na zwiększenie żywotności (proliferaacji?) oraz migracji fibroblastów dziąsłowych. Ważne było też wskazanie, iż to najprawdopodobniej procyanidyny i może



pochodne resweratrolu są odpowiedzialne za obserwowane działanie. Niemniej jednak warto byłoby zbadać to dogłębniej. Hipoteza aktywności procyjanidyn Habilitantka potwierdza lub częściowo potwierdza analizą badań przedklinicznych i klinicznych pochodnych flawan-3-olu w chorobach przyzębia. Analiza ta znalazła odzwierciedlenie w dwóch świetnych pracach przeglądowych (**P4** i **P5**). W mojej opinii, skład rdestowca japońskiego jest na tyle unikalny, iż kontynuacja badań nad jego zastosowaniem w chorobach przyzębia jest nader interesujący naukowo i wdrożeniowo.

Ciekawą naukowo pracą, w świetle najnowszych zmagania z epidemią wirusa SARS-CoV-2, jest publikacja **P2** (Reynoutria Rhizomes as a Natural Source of SARS-CoV-2 Mpro Inhibitors-Molecular Docking and In Vitro Study. Nawrot-Hadzik I, Zmudzinski M, Matkowski A, Preissner R, Kęsik-Brodacka M, Hadzik J, Drag M, Abel R. *Pharmaceuticals*. 2021;14(8):742. doi: 10.3390/ph14080742). Hipoteza powyższego badania była bardzo ciekawa i opierała się na tradycyjnym zastosowaniu tego surowca w Tradycyjnej Medycynie Chińskiej (ale też współczesnej) w łagodzeniu objawów chorób wywołanych przez wirusy grypy, a także w próbach stosowania w łagodzeniu objawów COVID-19. Do najważniejszych odkryć Habilitantki należy wykazanie zdolności hamowania aktywności proteazy cysteinowej koronawirusa przez rzadkie wanikozydy oraz frakcje z dwóch gatunków z rodzaju rdestowiec. Biorąc pod uwagę fakt, iż mimo szczepień, może dochodzić do infekcji i obecności koronawirusa w nosogardzieli, stosowanie płynów/ sprejów z wyciągami roślinnymi o wielokierunkowym działaniu wydaje się być zasadne. Badania Habilitantki są o tyleż obiecujące, co wymagają szeregu badań, nawet na poziomie wstępnym, o czym Habilitantka sama wspomina w autoreferacie.

Praca **P1** (Cytotoxic Effect of Vanicosides A and B from *Reynoutria sachalinensis* Against Melanotic and Amelanotic Melanoma Cell Lines and in silico Evaluation for Inhibition of BRAFV600E and MEK1. Nawrot-Hadzik I, Choromańska A, Abel R, Preissner R, Saczko J, Matkowski A, Hadzik J. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(13):4611. doi: 10.3390/ijms21134611.), wskazuje na potencjalnie cytotoksyczne działanie wanikozydów A i B wobec komórek nowotworowych czerniaka, czy takie selektywne, wymagało by dalszych badań. Chociaż, te związki na pewno nie znajdują zastosowania jako chemioterapeutyki, to istnieje szereg schorzeń skórnych (stany przedrakowe), w których być może te związki mogłyby być stosowane.



Ostatnia praca doświadczalna P6 (Antiglycoxidative Properties of Extracts and Fractions from Reynoutria Rhizomes. Dołowacka-Józwiak A, Matkowski A, Nawrot-Hadzik I. Nutrients. 2021 Nov 14;13(11):4066. doi: 10.3390/nu13114066.), w moim odczuciu jest najmniej powiązana (poza samą rośliną) z resztą prac, a działanie antyoglikookydacyjne wykazane *in vitro* dla dużych cząsteczek, jest trudne do przełożenia na warunki *in vivo*.

Podsumowując cykl prac jest dość imponujący, stawiający wiele kolejnych pytań i tematów do dalszych badań. Wskazuje też na dużą samodzielność naukową Habilitantki.

4. Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzującej naukę

Habilitantka ma na tym polu dość bogaty dorobek. Pani Izabela Nawrot-Hadzik prowadziła zajęcia m.in. z Biologii, Biologii Medycznej na kierunkach: Farmacja i Analityka Medyczna. W latach 2013-2021 była opiekunem i/lub promotorem 9 prac magisterskich. Opiekowała się też studentami w ramach koła naukowego przy Katedrze i Zakładzie Biologii i Botaniki Farmaceutycznej.

W ramach działalności organizacyjnej, Habilitantka była członkiem Rady Doktorantów Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, komitetu organizacyjnego i naukowego międzynarodowej konferencji: „Plants in Pharmacy and Nutrition 2014”. Niewątpliwie Habilitantka jest osobą bardzo aktywną i wszechstronną zawodowo.

Po analizie osiągnięcia naukowego, opublikowanego w formie 4 prac oryginalnych oraz 2 prac przeglądowych, całego dorobku naukowego, działalności dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzatorskiej pani doktor Izabeli Nawrot-Hadzik, stwierdzam, że spełniają one kryteria stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego, zgodnie z obowiązującą Ustawą o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym oraz Stopniach i Tytule w Zakresie Sztuki. Habilitantka jawi się jako samodzielna, kreatywna naukowo i wszechstronna naukowczyni. Biorąc pod uwagę współpracę naukową, udział w grantach i opiekę nad magistrantami i doktorantką (promotor pomocniczy), uważam iż Pani Izabela Nawrot-Hadzik jest gotowa do samodzielnej pracy naukowej i tworzenia własnego zespołu badawczego.



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii

Zgodnie z powyższym wnoszę o poparcie wniosku Habilitantki o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk farmaceutycznych.

Prof. dr hab. n. farm. Anna K. Kiss

KIEROWNIK
Katedry Farmakognozji
i Molekularnych Podstaw Fitoterapii

Prof. dr hab. n. farm. Anna K. Kiss