



Warszawa, dn. 04 kwietnia 2024 r.

dr hab. Katarzyna Wiktorska
katarzyna_wiktorska@sggw.edu.pl
tel. 22 593 25 68

Recenzja

**w postępowaniu w sprawie nadania dr Ewie Sawickiej stopnia doktora
habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w
dyscyplinie nauki farmaceutyczne.**

Recenzja sporządzona na wniosek Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o ocenę, czy osiągnięcia naukowe dr Ewy Sawickiej odpowiadają wymogom określonym w art. 210 ust. 1. Pkt 2 Ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce.

Osiągnięcie, które autor przedstawia jako podstawę ubiegania się o stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauk farmaceutycznych pt.: „Wpływ interakcji estrogenów oraz ksenoestrogenów na procesy wolnorodnikowe i mechanizmy komórkowe oraz ich rola w patogenezie nowotworów hormonozależnych: raka piersi oraz raka jajnika – badania *in vitro*.” stanowi cykl ośmiu publikacji naukowych, opublikowanych w latach 2012-2023. Cykl składa się z sześciu artykułów oryginalnych i dwóch publikacji przeglądowych. Wszyscy współautorzy oświadczyli, że przedstawione prace mogą być uznane za indywidualny wkład pani dr Sawickiej w rozwój nauk farmaceutycznych.

Wszystkie publikacje ukazały się w czasopismach posiadających współczynnik wpływu Impact Factor, a łączny współczynnik wpływu IF wynosi 19,551, co wskazuje na znaczącą jakość i wpływ publikacji w obszarze nauk farmaceutycznych. Ponadto, dr Sawicka jest pierwszym autorem w siedmiu z tych publikacji, co świadczy o jej wiodącej roli w prowadzeniu tych badań.

Dodatkowo, pełni rolę autora korespondencyjnego w sześciu z tych publikacji, co wskazuje na jej samodzielność badawczą oraz aktywny udział w procesie publikacji i komunikacji naukowej.

Analiza publikacji wchodzących w skład cyklu pozwala zaobserwować rozwój dr Sawickiej w trakcie trwania badań. Prace stopniowo są publikowane w czasopiśmie o coraz wyższym IF, co wskazuje na postęp i rozwój naukowy Habilitantki. Docenić i podkreślić należy również znaczący, a właściwie kluczowy udział dr Sawickiej w powstaniu tych prac – jest ona pierwszym i korespondencyjnym autorem w prawie wszystkich publikacjach. Świadczy to o umiejętności planowania i prowadzenia samodzielnie badań naukowych i o dojrzałości do samodzielnej pracy naukowej.

Jedyną krytyczną oceną może dotyczyć tego, że cykl powstał w dość homogenym zespole wywodzącym się z jednej uczelni, a współczynniki IF większej części prac nie są zbyt wysokie. Nie pomniejsza to samej merytorycznej wartości osiągnięcia i jego nowatorskości i wkładu dr Sawickiej w rozwój nauk farmaceutycznych. Należy też zauważyć, że publikacje o niższym IF ukazały się w czasopiśmie polskich, co wpływa na rozwój polskiego czasopiśmiennictwa i należy to docenić. Dodam, że wśród prac spoza cyklu znajdują się publikacje wielośrodkowe, co wskazuje, że doświadczenie dr Sawickiej jest istotne dla badań naukowych i rozwoju innych ośrodków naukowych.

Za cel badań wchodzących w skład cyklu pani Doktor postawiła sobie ocenę łącznego działania hormonów i związków chemicznych, ingerujących w układ hormonalny człowieka (metaloestrogenów) w kontekście wpływu tych interakcji na proces kancerogenezy hormonozależnych nowotworów: piersi i jajnika. Tematyka ta jest bardzo istotna z punktu widzenia społecznego. Nowotwory piersi to grupa nowotworów która jest główną przyczyną zgonów onkologicznych wśród kobiet, rak piersi zajmuje drugie miejsce po raku płuc, co do częstości występowania. Rak jajnika cechuje się pięcioletnim przeżyciem poniżej 45% i odpowiada za 150 000 zgonów rocznie na świecie, co czyni go siódmym najczęściej występującym nowotworem i ósmą najczęstszą przyczyną zgonów z powodu raka wśród kobiet. Dlatego, podobnie jak w przypadku raka piersi, poszukiwania przyczyn zwiększonej zachorowalności, możliwości prewencji i leczenia są bardzo ważnymi wyzwaniem dla badaczy. Wyniki uzyskane w trakcie realizacji badań wchodzących w cykl habilitacyjny dr Ewy Sawickiej wskazują na potencjalne własności protekcyjne estrogenów w odniesieniu do cytotoksyczności metaloestrogenów – toksyn środowiskowych: kadmu i chromu(VI) i stanowią istotny i nowatorski wkład w aktualny stan wiedzy o roli estrogenów i jego pochodnych w procesach nowotworzenia.

Dr Sawicka w swoich badaniach skupiła się na wpływie 17β -estradiolu i jego metabolitów na toksyczność ksenobiotyków – metaloestrogenów środowiskowych (kadmu i chromu (VI)), w szczególności znaczenia oddziaływań między tymi związkami w procesach wolnorodnikowych i w prewencji i leczeniu nowotworów hormonozależnych. Badania obejmowały badania *in vitro* w komórkach prawidłowych pobranych od pacjenta, w których zaobserwowano protekcyjną rolę

estradiolu i jego pochodnych wobec indukcji stresu oksydacyjnego wywołanego przez chrom (VI), a także antagonistyczne oddziaływania chromu (VI) i estradiolu w zakresie wpływu na poziom NO w krwi obwodowej. Dr Sawicka słusznie zauważyła znaczenie tych wyników dla patogenezy i ewentualnej terapii nowotworów hormonozależnych i podjęła pracę nad określeniem wpływu interakcji tych związków na ich cytotoksyczność wobec linii komórkowych hormonozależnych nowotworów jajnika (SKOV-3) i sutka (MCF-7 oraz MDA-MB-175-VII). W uzupełnieniu dr Sawicka podjęła również próbę wyjaśnienia niektórych aspektów mechanizmu działania tych połączeń. Wyniki badań wykazały, że estrogeny (w szczególności metabolity estradiolu) mogą pełnić cytoprotekcyjną rolę w odniesieniu do narażenia na chrom (VI) i kadm, natomiast w przypadku wyższych niefizjologicznych dawek estrogenów obserwowano wzmacnianie cytotoksycznych właściwości metaloestrogenów, a więc synergizm działania, który mógłby wskazywać na potencjalne możliwości terapeutyczne. Szczególnie ciekawe wyniki otrzymano dla metabolitu 2-MeOE2, który poza protekcyjnym działaniem w niskich dawkach powodował indukcję apoptozy oraz obniżenie ekspresji glikoproteiny PgP co jest istotnym wynikiem w kontekście przełamania oporności wielolekowej komórek nowotworowych. Badania te mają istotne znaczenie biorąc pod uwagę rosnące liczby zachorowań na nowotwory hormonozależne sutka i jajnika i rolę, jaką odgrywają terapie hormonalne, min. HTZ (hormonalna terapia zastępcza) i toksyny środowiskowe w patogenezie tych nowotworów. Dr Sawicka deklaruje chęć kontynuacji badań, szczególnie w kontekście działania proapoptotycznych związków oraz weryfikację odkryć w materiale pobranym od pacjentów z chorobami onkologicznymi narażonymi na metaloestrogeny, co faktycznie byłoby logiczną i wartościową kontynuacją przeprowadzonych badań.

Tematyka badań przedstawiona w cyklu habilitacyjnym stanowi pewną niszę w badaniach naukowych. O ile na temat roli estradiolu, jego pochodnych i metabolitów oraz metaloestrogenów w patogenezie nowotworów sutka i jajnika istnieją doniesienia naukowe i znany jest ich prokancerogeny potencjał, to kwestie interakcji między nimi są nowatorską ścieżką badawczą. Otrzymane w ramach badań wyniki dotyczące wpływu estradiolu i jego metabolitów (w szczególności 2-MeOE2) na zdolność kadmu i chromu (VI) do modulowania reakcji wolnorodnikowych, oraz na toksyczność wobec komórek i wewnątrzkomórkowe systemy regulacji stresu oksydacyjnego dostarczają nowej, cennej wiedzy naukowej.

Moją krytyczną uwagę kieruję w stosunku do poruszonego zresztą przez Autorkę w autoreferacie wątku wyboru modelu badawczego do oceny znaczenia interakcji dla prewencji nowotworów, czy rozwoju kancerogenezy. Bardziej komplementarnym modelem mogłoby być badanie prowadzone zarówno w liniach prawidłowych (np. MCF10) jak i nowotworowych, co mogłoby pozwolić na ciekawe porównanie efektów działania badanych związków.

Poza oceną cyklu habilitacyjnego, należy zaznaczyć, że dr Sawicka wykazała się znaczącą aktywnością publikacyjną. Jej dorobek publikacyjny to w sumie 26 publikacji, o łącznym współczynniku IF 55,9 (2067 pkt MEiN), indeks H=10, liczba cytowań (bez autocytowań) 185. W

ramach działalności naukowej brała udział w 69 konferencjach, w tym 14 to konferencje międzynarodowe; brała też udział w pracach komitetów organizacyjnych konferencji krajowych i 2 międzynarodowych. Dr Sawicka prowadziła też wiele wykładów popularyzatorskich z zakresu toksykologii. Otrzymała szereg nagród Rektora Akademii Medycznej/Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowo-badawczej i osiągnięcia w pracy dydaktycznej na przestrzeni lat 2000-2022. Prowadziła współpracę z ośrodkami naukowymi – w Polsce (IITD PAN, Uniwersytet Łódzki) i zagranicznymi: Uniwersytetem w Porto (odbyła tam staż szkoleniowy) oraz Centrum Medycyny Innowacyjnej w Wilnie, przedmiotem współpracy były zagadnienia związane z wpływem ksenoestrogenów na komórki raka piersi i znaczeniem estrogenów i ksenoestrogenów w patogenezie chorób cywilizacyjnych. Efektem tych współprac były wspólne publikacje.

Dr Ewa Sawicka posiada również znaczący dorobek dydaktyczny jako wykładowca na kierunkach Farmacja i Analityka Medyczna. Jest opiekunem Studenckiego Koła Naukowego Toksykologicznego. Była promotorem pomocniczym w jednym przewodzie doktorskim i promotorem 28 prac magisterskich. Brała też czynny udział w pracach organizacyjnych Uczelni jako członek różnorodnych Komisji Uczelnianych, Rady Programowej dla kierunku Farmacja i Zespołu ds. Jakości Kształcenia.

Z obowiązku recenzenckiego nadmienię, że pani Doktor nie brała udziału w pracach zespołów badawczych realizujących projekty finansowane w drodze konkursów krajowych lub zagranicznych, natomiast brała udział jako kierownik bądź członek zespołu badawczego w realizacji projektów badawczych finansowanych w ramach działalności statutowej/subwencji, badań własnych oraz projektu dla młodych naukowców Akademii Medycznej/Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Podsumowując, przedstawione osiągnięcie naukowe dr Ewy Sawickiej wnosi nowe, istotne informacje dotyczące roli estrogenów w procesie kancerogenezy związanej z narażeniem na środowiskowe metaloestrogeny i wskazują na znaczące zaangażowanie autorki w badania w dziedzinie farmacji. Oceniam, że dorobek i osiągnięcia naukowe dr Ewy Sawickiej stanowią znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki farmaceutycznej i odpowiadają wymogom określonym w art. 210 ust. 1. Pkt 2 Ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce.

Katarzyna Wilibert