

Katedra i Zakład Chemii Medycznej

Gdański Uniwersytet Medyczny

Prof.dr hab.n.med. Michał Woźniak

Katedra i Zakład Chemii Medycznej

Gdański Uniwersytet Medyczny

Recenzja osiągnięcia naukowego zatytuowanego "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*." Oraz dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr n.farm.Ewy Sawickiej w związku z wnioskiem o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych.

Dane osobowe kandydatki

Dr n farm. Ewa Sawicka w roku 1983 ukończyła Medyczne Studium Zawodowe im. Ludwika Hirszfelda we Wrocławiu uzyskując dyplom i tytuł zawodowy Technika Analityki Medycznej. W 1988 roku uzyskała dyplom i tytuł zawodowy Magistra Analityki Medycznej na Akademii Medycznej we Wrocławiu. W 2003 roku uzyskała Dyplom Doktora Nauk Farmaceutycznych w zakresie toksykologii na Akademii Medycznej imienia Piastów Śląskich we Wrocławiu, na podstawie rozprawy pod tytułem „Badanie stresu oksydacyjnego i ochronnej roli koenzymu Q10 w narażeniu na wybrane ksenobiotyki”. Promotorem rozprawy była prof.dr.hab. Anna Długosz. Rozprawa uzyskała wyróżnienie. Od 01.02.2006 do chwili obecnej zatrudniona jako adiunkt w Katedrze i Zakładzie Toksykologii Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Ocena osiągnięcia naukowego

Przedłożone do oceny osiągnięcie naukowe zatytułowane „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*” będące podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych stanowi zbiór ośmiu powiązanych tematycznie publikacji z lat 2012-2023 w tym sześciu publikacji oryginalnych i dwóch przeglądowych o łącznym współczynniku wpływu IF 19,551 i punktacji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego 605,0. Kandydatka jest pierwszym autorem w siedmiu publikacjach i drugim autorem w jednej publikacji. Jest ponadto autorem korespondencyjnym w sześciu z podanych publikacji w zbiorze poddanym ocenie.

Analiza osiągnięcia naukowego Kandydatki sprawiła recenzentowi prawdziwą satysfakcję z uwagi na odwagę Kandydatki w podejściu do skomplikowanego problemu kancerogenezy estrogenozależnej, jak i przyjęcie nowatorskiego celu badawczego. Opublikowane i wielokrotnie analizowane wyniki badań epidemiologicznych jednoznacznie wskazują na fakt istotnie wyższej zapadalności na nowotwory złośliwe piersi i jajnika u kobiet w krajach rozwiniętych. Pomijając jakość diagnostyki początkowo wiązano ten problem z niekontrolowanym ekologicznie przemysłem wydobywczym. Już w 1940 roku, w podlegającej gwałtownie industrializacji Japonii, zdiagnozowano u mieszkanek regionu rzeki Jintsu bolesny syndrom zatrucia kadmem, zwany itai-itai / *Nature Medicine* 9, 1001,2003/. Kolejne lata intensywnych badań nad „spustową rolą” metali ciężkich w estrogenozależnej kancerogenezie wykazały istotnie znaczące powinowactwo kadmu i chromu do receptora estrogenowego typu alfa/ *J.Appl. Toxicol.*26,191-197,2006/. Aczkolwiek tysiące Japonek z nadbrzeża rzeki Jintsu było ekspozowanych na ponadnormatywnie wysokie dawki kadmu, wyniki badań w *Nature Genetics* 34,326-329 2003, zachwiały nadmiernie uproszczoną opinią ryzyka kancerogenezy, wywołanej megadawkami kadmu. Badania wykonane na całym organizmie małego ssaka /szczur/ powinny usatysfakcjonować największych sceptyków odnośnie siły estrogenowej kadmu.

Podawany jako chlorek w pojedynczej iniekcji dootrzewnowej powodował istotny wzrost wagi macicy, hiperplazję i hipertrofię endometrium, zwiększał ekspresję receptora progesteronowego i genu komplementu 3, zwiększał gęstość nabłonka gruczołu sutkowego i syntezę mleka w tym gruczole. Kadm i estradiol zadziałały podobnie, a ich efekty hamował antyestrogen ICI-182,780 / *Nat.Genet.*34,326-329, 2003/. Prawdziwym szokiem było uświadomienie faktu, iż dawki kadmu, zastosowane w przytoczonej publikacji, są identyczne do zalecanych jako bezpieczne przez WHO tygodniowej dawki ekspozycyjnej. Biorąc pod uwagę fakt, iż różne estymacje, dokonane in vitro, wskazują na aktywność estrogenową metali, ich 25 – 100% efektywność sugeruje znacznie ważniejszą rolę metali niż obecne w diecie fitoestrogeny, jak i syntetyczne modulatory receptora estrogenowego, badane pod kątem niwelowania deficytu estradiolu u kobiet w menopauzie, czy dla celów terapii estrogenozależnych nowotworów u kobiet /*Nat.Med.*9,1081-1084, 2003,*Nat.Med.*9,1000-1001,2003/. Co więcej, efekt kadmu nie może być oceniany bezkrytycznie, jako efekt bezpośredni. Dym tytoniowy jest powszechnie oceniany jako czynnik ryzyka kancerogenezy. Jest też źródłem „dietetycznym” toksycznego kadmu w dawce istotnie przekraczającej tolerowaną dawkę tygodniową WHO. W tym kontekście zdumienie budzi zaobserwowany protekcyjny wpływ palenia tytoniu na ryzyko estrogenozależnego raka macicy /*N.Engl. J.Med.*313,593-596,1985 /. Ten zaskakujący fakt wskazuje na bardziej skomplikowaną relację pomiędzy metaloestrogenami, a estradiolem i jego metabolitami w procesie kancerogenezy, w którym nie można wykluczyć oddziaływań antagonistycznych między nimi. W świetle powyższego decyzja kandydatki, odnośnie badań interakcji pomiędzy estrogenem, jego metabolitami, a metalami ciężkimi, wykazującymi powinowactwo do receptora estrogenowego alfa, jawi się jako w pełni zasadna i, nieoczekiwanie, nabiera mocy innowacyjności. W kilku publikacjach cyklu habilitacyjnego Kandydatka wykazała bezdyskusyjnie antagonizm pomiędzy chromem 6 a estrogenami w badaniach, przeprowadzonych na linii raka jajnika SKOV 3 / *Molecules* 2020 /. Badaniom poddano 17 beta – estradiol, 2 – metoksyestradiol i 16 alfa- hydroksyestron. Antagonistyczny charakter interakcji z chromem oceniano za pomocą wskaźnika kombinacji CI – combination index. W kolejnej publikacji Kandydatka poddała podobnej analizie interakcję pomiędzy kadmem i wymienionymi powyżej estrogenami na żywotność linii komórkowej raka jajnika. Również w tym przypadku interakcja miała antagonistyczny charakter / *Int.J.Med.Sciences* 2022 /. Ponieważ rak jajnika należy do nowotworów wytwarzających wielolekoodporność, Kandydatka przeanalizowała wpływ estrogenów i kadmu na ekspresję białka P-gp, kodowanego przez genMDR1. Recenzent z uznaniem zauważył ochronny wpływ interakcji kadmu 2 -MeOE2 na ekspresję tego białka. W kolejnej publikacji *Molecules*, 28,2023 Kandydatka poddała

ocenie złożoność interakcji pomiędzy chromem i estrogenami na liniach komórkowych raka piersi MCF-7/WT i MDA-MB-175-VII pod kątem uszkodzeń DNA i żywotności badanych linii. W przeprowadzonych badaniach Kandydatka wykazała, iż interakcje pomiędzy estrogenami, a metaloestrogenami mogą odgrywać istotną rolę w dysfunkcji hormonozależnych komórek raka piersi.

Uwagi krytyczne

Z punktu widzenia Recenzenta interesującego się patogenezą estrogenozależnych nowotworów nerki w osiągnięciu naukowym Kandydatki zabrakło porównania interakcji estrogenów i metaloestrogenów na nietransformowanych liniach epiteljalnych. Recenzent ma nadzieje iż w dalszych dociekaniach naukowych ciekawość piszącego te uwagi zostanie zaspokojona

Osiągnięcia naukowe kandydatki mają w opinii recenzenta istotny potencjał translacyjny w dziedzinie estrogenozależnych nowotworów. Dane przedstawione przez kandydatkę mogą też mimo paru krytycznych uwag recenzenta inspirować badaczy do pogłębionych poszukiwań w obszarach indukcji nowotworów estrogenami i ich metabolitami w zróżnicowanej interakcji z ksenoestrogenami z grupy metali ciężkich. Reasumując opinia o badaniach kandydatki będących rdzeniem dzieła habilitacyjnego jest ostatecznie pozytywna i stwierdzam, iż przedstawiony do oceny zbiór prac a wyniki badań kandydatki spełniają wymagania osiągnięcia habilitacyjnego.

Ocena pozostałej aktywności naukowo-badawczej kandydatki

Dorobek naukowy kandydatki na dzień 28.08.2023 obejmuje 57 publikacji w tym 40 pełnotekstowych prac oryginalnych oraz 17 poglądowych. Sumaryczny IF obejmuje wartość 55,944, indeks Hirscha równy 10, sumaryczna liczba punktów MNiSW ora MNE równa 2067. Dane naukometyczne kandydatki wskazują na jej nieprzeciętny dorobek naukowy. Wyniki badań kandydatki były zaprezentowane w ramach trzynastu konferencji oraz zjazdów międzynarodowych i krajowych.

Współpraca międzynarodowa

Współpracę dokumentują cztery publikacje archiwalne

Kandydatka wykazuje również aktywność naukową poza jednostką macierzystą w tym na więcej niż jednej uczelni. W ramach zainteresowań naukowych podjęła współpracy z producentami koenzymu Q10, duńską firmą farmaceutyczną Jemo-Pharm oraz słoweńską firmą Farmicom, Lubliana. Kolejną instytucją naukową z którą kandydatka współpracuje jest to Department of Biological Sciences, Faculty of Pharmacy, Unisity of Porto Portugalia. Podkreślenia wymaga fakt, iż Prof. Fernando Remiao jest koordynatorem europejskiego programu toksykologicznego. Kolejną instytucją z którą współpracuje kandydatka jest Department of Immunology, State Research Institute Centre for Innovative Medicine, Vilnius, Litwa.

Współpraca z polskimi instytucjami naukowymi

Kandydatka wykazuje współpracę z Wydziałem Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego, Instytutem Immunologii i Terapii Doświadczalnej imienia Ludwika Hirszfelda PAN we Wrocławiu, Politechniką Wrocławską, Instytut Inżynierii Biomedycznej i Pomiarowej, Oddziałem

Chorób Wewnętrznych i Toksykologii, Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego imienia T. Marciniaka we Wrocławiu. Współpracuje też z wieloma podmiotami wewnątrz macierzystej uczelni.

Realizacja projektów badawczych

Kandydatka jest współwykonawcą dwunastu projektów badawczych, kierownikiem projektów ST-525 i ST-761, SUBZ.D150.22.043.

Staże i szkolenia

Kandydatka brała aktywny udział w stażach i szkoleniach krajowych i zagranicznych (Porto, Portugalia)

Recenzowanie prac oryginalnych i przeglądowych

Kandydatka była recenzentem manuskryptów naukowych publikowanych w renomowanych czasopismach takich jak: Current Topics in Medicinal Chemistry, Advances in Clinical and Experimental Medicine, Oxidative Medicine and Cellular Longevity i wielu innych.

Udział w szkoleniu młodej kadry

Kandydatka prowadziła praktyki zawodowe dla uczniów szkół wrocławskich, sprawowała opiekę nad praktykami studentów zagranicznych i była promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim Mgr Beaty Szymańskiej

Ocena aktywności organizacyjnej i dydaktycznej

Działalność dydaktyczna i organizacyjna kandydatki jest bardzo obfita i zróżnicowana i stanowi ważną część jej pracy na uczelni. Prowadzi zajęcia ze studentami wydziału farmaceutycznego jest promotorem dwudziestu ośmiu prac magisterskich i wykonawcą sześćdziesięciu recenzji prac magisterskich. Godnym uwagi jest fakt, że od dwunastu lat pełni funkcję opiekuna Studenckiego Koła Naukowego Toksykologii przy KiZ Toksykologii wydziału farmaceutycznego UMW.

Stwierdzam, że dorobek dr Ewy Sawickiej uzyskany po otrzymaniu stopnia naukowego doktora spełnia kryteria zdefiniowane w art. 219 Ustawy o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z dnia 20 lipca 2018 roku. Dr Ewa Sawicka uzyskała bardzo wartościowy dorobek naukowy a przedstawione do oceny osiągnięcia naukowe stanowi istotny wkład kandydatki w rozwój wiedzy o roli estrogenów i metaloesrogenów w patologii nowotworów. Wniosek o przyznanie dr Ewie Sawickiej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk farmaceutycznych uważam za uzasadniony.

Prof.dr hab.med. Michał Woźniak

Gdańsk 09.05.2024

Katedra i Zakład Chemii Medycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

