



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**KATEDRA I ZAKŁAD BIOCHEMII FARMACEUTYCZNEJ**

ul. Rokietnicka 3  
60-806 Poznań

tel.: + 48 61 641 84 70  
fax: + 48 61 641 84 70  
e-mail: vkrajka@ump.edu.pl

Poznań, 9 kwietnia 2024 r.

Recenzja  
osiągnięcia naukowego i całokształtu dorobku naukowego  
**Dr Ewie Sawickiej**  
w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego

*Dane biograficzne*

Dr. n. farmaceutycznych Ewa Sawicka jest absolwentką Wydziału Farmacji-kierunku Analityka Medyczna Akademii Medycznej we Wrocławiu. Tytuł magistra uzyskała w roku 1988. Stopień dr n. farmaceutycznych został Jej nadany w roku 2003 na podstawie rozprawy pt. Badanie stresu oksydacyjnego i ochronnej roli koenzymu Q10 w narażeniu na wybrane ksenobiotyki. Promotorem wyróżnionej pracy była prof. dr hab. Anna Długosz.

W grudniu 1989 roku została zatrudniona w Katedrze i Zakładzie Toksykologii Wydziału Farmaceutycznego macierzystej uczelni. Z tą placówką jest związana do chwili obecnej zajmując kolejno stanowiska asystenta stażysty, asystenta i od roku 2006 do chwili obecnej adiunkta.

*Ocena osiągnięcia naukowego*

Jako podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego dr Ewa Sawicka przedstawiła osiągnięcie naukowe 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.*

Na Osiągnięcie składa się 6 publikacji oryginalnych opublikowanych w latach 2012- 2023 oraz dwie prace poglądowe. Prace zostały opublikowane w czasopiśmie o międzynarodowym zasięgu, a ich sumaryczny IF=19,551.

Łącznie wszystkie prace przedstawione jako Osiągnięcie były cytowane 62 razy. We wszystkich artykułach, z wyjątkiem pierwszego opublikowanego w roku 2012, kandydatka jest pierwszym autorem i w większości autorem korespondencyjnym.

Swój wiodący udział w powstaniu tych prac dr Sawicka przedstawiła w formie opisowej i został on potwierdzony przez oświadczenia współautorów.

Zestaw prac przedstawiony jako osiągnięcie naukowe jest spójny tematycznie i koncentruje się na ocenie możliwych interakcji estradiolu E2 (17  $\beta$ -estradiolu) oraz jego metabolitów z metaloestrogenami, przede wszystkim chromem (VI).

Ksenoestrogeny, a szczególnie metaloestrogeny takie jak chrom (VI) oraz kadm są uznanymi kancerogenami, których działanie wiąże się z indukcją stresu oksydacyjnego. Estrogeny, będące głównym czynnikiem ryzyka nowotworów luminalnych obok innych mechanizmów także mogą stymulować produkcję reaktywnych form tlenu prowadząc do uszkodzenia DNA.

Ze względu na powszechną ekspozycję na metaloestrogeny ich interakcja, szczególnie potencjalny synergizm z estrogenami lub ich metabolitami jest bardzo prawdopodobny i uzasadnia podjęcie badań przedstawionych w Osiągnięciu.

W początkowym okresie (prace H.1 i H.2) Kandydatka wykorzystywała jako model badawczy ludzkie erythrocyty i mitochondria wyizolowane z łożyska, w których oceniano takie parametry jak TBARS-pośredni miernik peroksydacji lipidów (MDA), poziom GSH i rodnika hydroksylowego OH<sup>•</sup> oraz aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (SOD). W mitochondriach obserwowano podwyższony poziom peroksydacji lipidów (TBARS) korelujący z produkcją rodników hydroksylowych. Odmienne efekty stwierdzono w przypadku erythrocytów, w których estradiol (E2) obniżał poziom TBARS podwyższony pod wpływem ekspozycji na chrom (VI). Odmienne struktury błony erythrocyta i błon mitochondrialnych może wyjaśniać te różnice, choć autorzy nie odnoszą się do takiej możliwości.

W kolejnej pracy (H.2) w podobnym modelu oceniano efekt działania metabolitów estradiolu 4-OH E2 i 16 $\alpha$ -OH E1 na parametry związane ze stresem oksydacyjnym. Wykazano, że dodatkowa grupa hydroksylowa zwiększa zdolność do wylapywania wolnych rodników co manifestowało się obniżeniem wywołanej Cr (VI) produkcją rodnika hydroksylowego i TBARS w przypadku 4-OH E2. Jest to o tyle ciekawe, że ten metabolit jest zdolny do tworzenia adduktów DNA. Drugi metabolit 16 $\alpha$ -OH E1 zdaniem autorów wykazuje pozytywny efekt wobec Cr (VI) poprzez zwiększenie aktywności SOD and GST. Kolejna praca dotyczy interakcji Cr (VI) i estrogenów na produkcję NO w pełnej krwi. Wykazano, że estrogeny zwiększają produkcję i NO mierzonej poziomem azotynów, a Cr (VI) ten efekt niweluje. Pojawia się tutaj pytanie, dlaczego to badanie przeprowadzono w pełnej krwi. Wyizolowanie neutrofilii i ocena produkcji NO w tych komórkach byłaby bardziej wiarygodna.

Prace H.4 i H.5 cyklu to prace poglądowe nawiązujące do tematyki badań własnych, ale nie jakby można oczekiwać w kontekście interakcji, ale genotoksyczności samych estrogenów i ich metabolitów i jej roli w patogenezie i progresji raka piersi (PHIMD) oraz genotoksyczności chromu Cr (III) i Cr (VI) (AAEM). Przedstawiają podsumowanie aktualnej wiedzy na omawiane zagadnienia. Artykuł opublikowany w AAEM jest najczęściej (31 razy) cytowanym w bibliografii Kandydatki.

W pracach H.6-8 opublikowanych w latach 2021-2023 w czasopiśmie wydawnictwa MDPI, wprowadzono do badań interakcji estrogenów z metaloestrogenami hodowle komórek linii wywodzących się z raka jajnika oraz raka gruczołu piersiowego.

Te pierwsze linii SKOV-3 zostały wykorzystane do oceny interakcji Cr (VI) z 17 $\beta$ -estradiolem oraz jego metabolitów 2-metoksyestradiolu i 16 $\alpha$ -hydroksy esteronu. Fakt, że komórki linii SKOV-3 charakteryzują się ekspresją receptorów ER  $\alpha$  i ER  $\beta$  uzasadniał wybór tego modelu. Miernikiem efektu działania, synergizmu bądź antagonizmu, była żywotność komórek oceniana testem MTT.

Zaobserwowano zróżnicowany efekt preinkubacji z  $17\beta$ -estradiolu, bądź jego metabolitami na cytotoksyczność Cr (VI) w zależności od stężenia chromianu potasu (Cr VI) i estradiolu oraz czasu preinkubacji. W przypadku  $17\beta$ -estradiolu w większości stężeń, z wyjątkiem najniższych, stwierdzono efekt synergistyczny. Preinkubacja z 2-metoksyestradiolem w większości przypadków wywoływała efekt antagonistyczny tzn. zmniejszała cytotoksyczność Chr (VI), natomiast efekt  $16\alpha$ -OH E1 był zróżnicowany. Autorzy na podstawie tych obserwacji konkludują, że estrogeny, szczególnie 2-MeOE2 mogą mieć działanie ochronne zapobiegając cytotoksycznym efektom Cr (VI).

Ten ostatni metabolit E2 w przeciwieństwie do  $16\alpha$ -OH E1 wykazuje działanie antyproliferacyjne oraz antiangiogenne i jest uważany jako potencjalny czynnik terapeutyczny. Wyniki uzyskane przez Habilitantkę dostarczają dodatkowego dowodu na dobroczynne działanie tego metabolitu

Zważywszy na fakt, że badania były prowadzone w linii komórek rakowych, te obserwacje mogą mieć znaczenie w kontekście hormonalnej terapii raków jajnika. Jak słusznie stwierdzają autorzy jest to sugestia wymagająca pogłębionych badań, w tym oceny tych oddziaływań w komórkach prawidłowych. Podobne podejście wzbogacone dodatkowo o oznaczanie glikoproteiny P (P-gp) - miernika oporności wielolekowej zastosowano do badania interakcji kadmu z podobną konstelacją estrogenów. W tym przypadku działanie antagonistyczne wobec cytotoksycznego efektu kadmu stwierdzono w większym stopniu w porównaniu z Cr (VI) w odniesieniu zarówno do  $17\beta$ -estradiolu jak i jego metabolitów. Odnotowano wzrost ekspresji P-gp od wpływem  $17\beta$ -estradiolu i kadmu, co może sugerować stymulowanie MDR, a odwrotny efekt pod wpływem 2-MeOE2. Obserwacje te ze względu na zastosowaną technikę oceny - barwienie immunocytochemiczne wymagają jednak ostrożnej interpretacji. Ostatnia praca cyklu przedstawia wyniki badań wpływu 7 dniowej preinkubacji z estradiolem E2 oraz jego metabolitów na cytotoksyczność chromu Cr (VI) i w dwóch liniach komórek raka gruczołu piersiowego ER (+), MCF-7/WT oraz MDA-MB-175-VII. Biorąc pod uwagę mechanizm działania ROS i ER szkoda, że nie wykorzystano w celach porównawczych linii ER (-), takiej jak MDA-MB-231. I w tym przypadku stwierdzono ochronne działanie szczególnie  $17\beta$ -estradiolu wobec cytotoksycznego działania Cr (VI), co dodatkowo potwierdzała zwiększona ekspresja SOD1 oraz apoptoza szczególnie w wyniku połączenia 2-MeOE2 i Chr (VI). Ta ostatnia konstatacja wymagałaby jednak potwierdzenia metodami właściwymi do oceny tego zjawiska, ponieważ test kometkowy pozwala tylko na ocenę uszkodzeń DNA.

W pracy, z roku 2023 (Cancers) która nie znalazła się w cyklu składającym się na Osiągnięcie zastosowano już właściwe metody do oceny apoptozy a dodatkowo oceniano też oddziaływanie badanych związków na cykl komórkowy, co wskazuje na dążenie Kandydatki do poszerzania metod badawczych.

W Autoreferacie Kandydatka bardzo obszernie omawia założenia swoich badań, podobnie jak wyniki przedstawione w poszczególnych publikacjach składających się Osiągnięcie oraz przedstawia również obszerne podsumowanie. W tym szerokim opracowaniu zabrakło jednak wyraźnego sformułowania hipotezy badawczej/celu oraz wniosków z przeprowadzonych badań.

### *Podsumowanie osiągnięcia*

Przedstawione w ramach Osiągnięcia prace potwierdziły możliwość interakcji metaloestrogenów chromu (VI) i kadmu z  $17\beta$ -estradiolem i jego metabolitami w odniesieniu do parametrów stresu oksydacyjnego i cytotoksyczności szczególnie Cr (VI). Działanie to może wiązać z efektem antagonistycznym, ale także wykazywać synergizm działania. Wbrew tytułowi badania te nie wyjaśniają wprawdzie mechanizmu tych interakcji a tym samym ich roli w patogenezie raków hormonozależnych, jednak wnoszą istotne dane, które powinny być brane pod uwagę przy stosowaniu estrogenów w terapii (np. HRT) szczególnie w środowisku związanych z ekspozycją na metaloestrogeny. Przesławione w ramach osiągnięcia wyniki badań należy uznać więc za bardzo wartościowe. Należy też podkreślić, że badania zrealizowano w ramach współpracy między instytucjonalnej, co dowodzi umiejętności Kandydatki do nawiązywania, bądź wykorzystywania kontaktów naukowych.

### *Ocena dorobku naukowego*

Na ogólny dorobek Dr Sawickiej, poza pracami włączonymi w cykl jako Osiągnięcie, składają się 33 prace oryginalne oraz 15 prac poglądowych. W dorobku Kandydatki znajdują się także rozdziały w monografiach (łącznie 7).

Łącznie z pracami włączonymi w Osiągnięcie przekłada się to na liczbę cytowań = 300 wg Scopus i 216 wg WoS oraz indeks H=odpowiednio 11 i 10.

Tematyka tych prac jest dosyć spójna i dotyczy oceny oddziaływania różnych ksenobiotyków w tym leków, na biochemiczne markery stresu oksydacyjnego w powiązaniu z patogenezą lub terapią szczególnie nowotworów.

W początkowym okresie przed uzyskaniem stopnia dr badania Kandydatki nawiązywały do tematyki chemio- profilaktyki toksykologicznej. Szczegółowym przedmiotem badań, które stały się podstawą nadania Jej stopnia dr był naturalny antyoksydant koenzym Q10.

Badania z tego zakresu kontynuowała w późniejszym okresie, łącząc m.in. koenzym Q z wyciągiem tarczycy bajkalskiej w celu ochrony przed stresem oksydacyjnym wywołanym związkami chromu. Tematem odbiegającym od podstawowej linii badawczej, były są wyniki eksperymentów przesławione w pracach # 9,10, 12 oraz 14 16- wg przedstawionego wykazu, dotyczące markerów raka pęcherza. Dotyczyły one nie tylko markerów stresu oksydacyjnego, ale także wskaźników stanów zapalnych i angiogenezy.

Wśród prac oryginalnych znalazły się też takie które przedstawiają wyniki badań ankietowych dotyczących stosowania leków przeciwbólowych oraz innych OTC.

Prace poglądowe nawiązują do zagadnień będących przedmiotem badań Kandydatki i zespołów z którymi współpracowała.

Większość prac Kandydatki była realizowana we współpracy z różnymi jednostkami macierzystego Uniwersytetu. W bibliografii dr Sawickiej są jednak również prace realizowane we współpracy z

instytucjami zewnętrznymi, w tym z Department of Immunology, State Research Institute Centre for Innovative Medicine, w Wilnie (Litwa).

Wszystkie badania Kandydatki były finansowane ze środków statutowych bądź badań własnych UMW. Nie brała udziału w realizacji projektów, których finansowanie byłoby wynikiem zewnętrznych konkursów.

Wyniki swoich badań Kandydatka prezentowała na konferencjach o zasięgu krajowym i międzynarodowym. Na kilku z nich wygłosiła wykłady plenarne.

O tym, że jest znana w środowisku specjalistów świadczy powierzenie Jej recenzji artykułów składanych do redakcji czasopism z tej dziedziny. Pełniła funkcję promotora pomocniczego w jednym przewodzie doktorskim.

Odbyła szereg szkoleń z zakresu nowych metod badawczych oraz dydaktyki, a także staż szkoleniowy w ramach programu Erasmus+ w University of Porto (Portugalia).

#### *Ocena dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego*

Dr Sawicka od momentu zatrudnienia w Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu prowadzi zajęcia z Toksykologii w formie ćwiczeń i seminariów dla studentów kierunków Farmacja i Analityka Medyczna a także z zakresu Farmakoepidemiologii w formie wykładów i seminariów dla studentów kierunku Farmacja. Była promotorem 28 prac magisterskich. Prowadzi także ćwiczenia specjalistyczne z metodologii badań naukowych dla studentów realizujących prace magisterskie oraz zajęcia fakultatywne. Jest opiekunem Studenckiego Koła Naukowego przy Katedrze i Zakładzie za co została nagrodzona w roku 2017 przez Rektora UMW.

Od 2012 roku jest kierownikiem Pracowni Prewencji Toksykologicznej i Chemicznej kancerogenezy, której była również współzałożycielem.

Dr Sawicka angażuje się też w prace organizacyjne na rzecz uczelni i środowiska. Jest członkiem kilku Komisji Wydziałowych oraz Rady Programowej dla kierunku Farmacja a także dwóch Komisji Senackich. Prowadzi praktyki zawodowe dla uczniów szkół wrocławskich oraz opiekuje się studentami zagranicznymi odbywającymi staże wakacyjne. Brała udział w organizacji kilku konferencji naukowych w tym jednej jako przewodnicząca Komitetu Organizacyjnego. Popularyzuje naukę w formie wykładów dla uczniów szkół średnich.

Za swoją działalność naukową i dydaktyczną była nagradzana przez Rektora UMW.

Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego, w którym przez szereg pełniła funkcję sekretarza Oddziału Wrocławskiego oraz Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych.

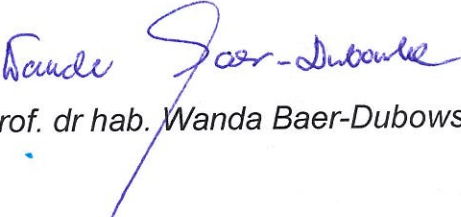
#### *Podsumowanie*

Przystępując do oceny ogólnej stwierdzam, że zgromadzony przez Habilitantkę i ujęty w formie zestawienia zbiorczego dorobek stanowi spójną merytorycznie całość, która może stanowić podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego.

Dr Sawicka jest naukowcem dysponującym umiejętnością wykorzystania różnych metod badawczych a przede wszystkim zdolnością do nawiązywania współpracy co pozwala Jej na rozwiązywanie problemów z zakresu toksykologii, ale także farmakologii i diagnostyki. Dr Sawicka jest, więc dojrzałym naukowcem, zdolnym do samodzielnego stawiania kwestii poznawczych.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiony monotematyczny zestaw prac i cały dorobek Kandydatki odpowiada wymogom ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce określonym w art.219 ust. 1 pkt 2.

W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o nadanie Dr Ewie Sawickiej stopnia dr habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

  
Prof. dr hab. Wanda Baer-Dubowska