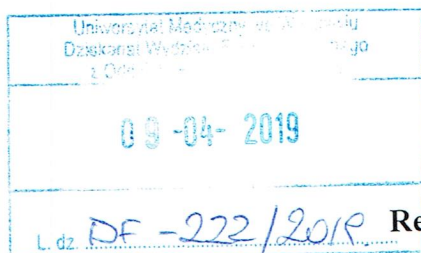




Wydział Farmaceutyczny  
 Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej  
 ul. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk  
 tel./fax 58 349 16 35  
 Kierownik: prof. dr hab. Tomasz Bączek  
 e-mail: tbaczek@gumed.edu.pl



Gdańsk, 2019-04-08

L.dz. DF - 222 / 2019 **Recenzja dorobku naukowego**  
**wraz z opinią w sprawie nadania lub odmowy nadania**  
**stopnia doktora habilitowanego Pani dr Marcie Kepinskiej**

Postępowanie w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk farmaceutycznych prowadzi Rada Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu według posiadanych uprawnień i wymaganych procedur.

Pani dr Marta Kepinska uzyskała tytuł zawodowy magistra inżyniera po ukończeniu studiów na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej w 2003 r. Pracę naukową rozpoczęła pod kierunkiem prof. dr. hab. Mariana Kochmana na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskała w 2011 r. na podstawie pracy doktorskiej pt.: „Lokalizacja i kompleksy białka wiążącego hormon juvenilny z innymi białkami – w poszukiwaniu molekularnych mechanizmów jego działania”. Od czerwca 2009 r. do września 2010 r. była zatrudniona na stanowisku pracownika inżynierijno-technicznego w Katedrze i Zakładzie Biomedycznych Analiz Środowiskowych Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, od październik 2010 r. do września 2011 r. była asystentem, a od października 2011 r. jest do dnia dzisiejszego adiunktem w tej Katedrze.

#### **Osiągnięcia naukowo-badawcze**

Kandydatka do stopnia doktora habilitowanego wykazuje wielopłaszczyznową aktywność badawczą połączoną z działalnością dydaktyczną oraz organizacyjną. Doświadczenie

zawodowe po uzyskaniu stopnia doktora wynikające z bezpośredniej współpracy z innymi naukowcami, i potwierdzone dorobkiem naukowym w postaci publikacji o zasięgu międzynarodowym, również wspólnie z partnerami zagranicznymi, zasługuje na pozytywną uwagę.

Zainteresowania badawcze Pani dr Marty Kepinskiej od początku pracy naukowej koncentrują się w obszarze nowoczesnych badań molekularnych, ze szczególnym uwzględnieniem dotyczącym procesów równowagi pro- i antyoksydacyjnej, ekspozycji na metale ciężkie i ksenobiotyki z dymu tytoniowego oraz celowanym transporcie wybranych leków przeciwnowotworowych. Posiada Ona doświadczenie zawodowe w zakresie analizy biochemicznej, korzystając z pomiarów techniką elektroforezy kapilarnej, metod elektrochemicznych, spektrometrii mas. Prowadzone, we współpracy z polskimi i zagranicznymi ośrodkami naukowymi, badania mają charakter poznawczy i wpisują się w próbę wyjaśniania zjawisk biologiczno-chemicznych z wykorzystywaniem specjalistycznej metodologii analitycznej i interpretacji biochemicznej.

Przeważającą część dorobku publikacyjnego wydanego w czasopismach posiadających „*Impact factor*” Pani dr Marta Kepinska zgromadziła po obronie swojej pracy doktorskiej. Globalnie, obejmuje on w tej chwili 43 prac pełnotekstowych (o sumarycznym IF = 97,054), przy tym przed doktoratem: 4 publikacje o łącznym IF = 9,124. W całym dorobku publikacyjnych Pani dr Marta Kepinska jest 8-krotnie pierwszym współautorem publikacji naukowych. W czasopismach bez „*Impact factor*”, Habilitantka jest współautorem 10 publikacji. Jedna z tych publikacji była wydana przed uzyskaniem stopnia doktora. Przedstawiona do oceny dokumentacja Kandydatki do stopnia doktora habilitowanego nie precyzuje, w ilu publikacjach, których jest współautorem była Ona autorem korespondującym. Deklarowany przez Nią wkład pracy do poszczególnych publikacji nie budzi formalnych zastrzeżeń. Według bazy *Web of Science* prace Pani dr Marta Kepinska posiadają 271 niezależnych cytowań, a indeks Hirscha wynosi 11. Standardowe parametry bibliometryczne można więc uznać za zadowalające w przypadku kandydata do habilitacji w zakresie nauk farmaceutycznych. Dokumentacja wskazuje równocześnie na potencjał w zakresie samodzielnego prowadzenia działalności naukowo-badawczej. Uwiarygodnienie bezpośredniej, wiodącej inicjatywy twórczej podczas realizacji zadań badawczych nie budzi w opinii recenzenta wątpliwości.



Pani dr Marta Kepinska wykazuje dostrzegalną aktywność sympozjalną: jest współautorem 47 doniesień konferencyjnych. Nie jest jednak precyzyjnie wskazane, które z wymienionych doniesień Habilitantka przedstawiała osobiście. Wskazano z kolei, że w przypadku 4 konferencji (1 krajowej i 3 zagranicznych) Pani dr Marta Kepinska osobiście wygłaszała referaty.

W życiorysie naukowym Kandydatki do stopnia doktora habilitowanego istnieje także informacja o zaangażowaniu w realizację licznych projektów badawczych (jako kierownik lub współwykonawca) w ramach programów finansowanych ze źródeł zewnętrznych (krajowych i zagranicznych). Pani dr Marta Kepinska wykazuje pozycję kierownika ze strony polskiej w jednym z grantów międzynarodowych z 2015 r. oraz jest wykonawcą w łącznie 3 grantach finansowanych na przestrzeni lat 2006-2016 ze źródeł krajowych (MNiSW, NCN).

#### *Osiągnięcie habilitacyjne*

Cykl publikacji Pani dr Marty Kepinskiej, składający się na naukowe osiągnięcie habilitacyjne, posiada tytuł „*Charakterystyka biochemiczna metalotioneiny oraz jej status w komórkach MCF-7 traktowanych kompleksami fulerenów z doksorubicyną*”. Cykl obejmuje 5 publikacji zespołów 3-5 współautorów w czasopismach rangi międzynarodowej i sumarycznym IF = 14,058. We wszystkich publikacjach w cyklu prac Habilitantka jest pierwszym autorem (wszędzie również jest autorem korespondującym). Spójny charakter osiągnięcia habilitacyjnego, a także oświadczenia współautorów, potwierdzają wiodącą rolę Pani dr Marty Kepinskiej w zakresie formułowania koncepcji badawczej, wykonywania badań eksperymentalnych i opracowania wyników oraz podczas konstrukcji publikacji.

Cykl publikacji habilitacyjnych zawiera dobrze sformułowane oraz konsekwentnie realizowane zadania badawcze. Badania posiadają wymagany aspekt nowości naukowej oraz wnoszą zauważalny wkład w dziedzinie współczesnych nauk biomedycznych, opierając się przy tym na nowoczesnej metodologii analitycznej, ze szczególną koncentracją w obszarze chemii analitycznej i biochemii. Habilitantka skoncentrowała się na badaniu metalotionein (MT-1 i MT-2) w kontekście pełnionych przez nią funkcji oraz analizie oddziaływań z białkami, przez które te funkcje metalotioneiny pełnią. Przedmiotem zainteresowań była w szczególności identyfikacja oraz charakterystyka metalotioneiny ludzkiej, króliczej i końskiej przy użyciu trzech technik elektroforezy kapilarnej. Porównano przy tym metalotioneiny wyizolowane z ludzkiej i króliczej wątroby. Ta część analiz doprowadziła do kolejnego celu badań, którym

było stworzenie celowanego systemu transportu dokсорubicyny poprzez połączenie jej z fulerenami C60, cząsteczkami węglowymi składającymi się z 60 atomów węgla (C60), jako nanotransporterem. Ocena uwalniania dokсорubicyny z kompleksów z C60 w sposób zależny od pH przy użyciu elektroforezy kapilarnej z fluorescencją indukowaną laserem była istotnym elementem tej części badań. Ale również analiza wybranych antyoksydantów uczestniczących w ochronie organizmu przed skutkami terapii dokсорubicyny stanowiła ostateczny cel pracy. Określono przy tym stężenie MT-1/2 i SOD1 (dysmutazy ponadtlenkowej 1) oraz aktywność SOD w linii komórkowej MCF-7, gdy komórki były narażone na działanie dokсорubicyny oraz dokсорubicyny w kompleksie z C60.

W pierwszym etapie badań, Habilitantka podjęła próbę wykazania przydatności wybranych technik elektroforezy kapilarnej do analizy standardów metalotioneiny. Wykorzystano: metodę kapilarnej elektroforezy żelowej (CGE) z SDS do zbadania możliwości identyfikacji MT w oparciu o określenie jej względnej masy cząsteczkowej; metodę opartą na strefowej elektroforezie kapilarnej (CZE) w celu określenia optymalnego pH do rozdzielania metalotionein; metodę opartą na kapilarnym ogniskowaniu izoelektrycznym (CIEF) celem wyznaczenia punktu izoelektrycznego metalotionein. Za szczególnie wartościowe metodologicznie uważam przy tym umiejętną kontynuację pogłębionej charakterystyki metalotionein przy użyciu chipowej elektroforezy kapilarnej (chip-CE), spektrometrii masowej z laserową jonizacją próbki wspomaganą matrycą (MALDI-MS) oraz metody reakcji Brdicka. Uzyskane przez Panią dr Martę Kepińską wyniki badań pozwoliły nie tylko na racjonalną dyskusję na temat różnic w zakresie strukturalnym rozpatrywanych metalotionein, ale także, w dalszym etapie eksperymentów, umożliwiły przeanalizowanie zmian w aktywności badanych białek. Szczegółowe porównanie poszczególnych metalotionein na tym etapie badań jest cennym, oryginalnym osiągnięciem naukowym cyklu habilitacyjnego Pani dr Marty Kepińskiej, wstępnie rozpoznawalnym w międzynarodowym środowisku specjalistów. Dwie pierwsze publikacje (z 2011 r. i 2018 r.) cyklu osiągnięcia habilitacyjnego dotyczące charakterystyki metalotionein posiadają łącznie 12 niezależnych cytowań (na podstawie bazy *Scopus* z dnia 19.04.2019 r.).

Bardzo dobre kwalifikacje w dziedzinie badań molekularnych oraz wypracowany ostatnimi laty przez Panią dr Martę Kepińską solidny warsztat w zakresie analiz chemicznych, znalazły potwierdzenie w drugim etapie badań tworzących cykl osiągnięcia habilitacyjnego. Na podkreślenie zasługują tutaj szczególne badania dotyczące oceny wpływu fulerentów C60



jako nośnika doksorubicyny na status metalotionein w komórkach MCF-7. W pierwszym etapie określono właściwości fizykochemiczne utworzonych kompleksów DOX-C60 oraz analizowano uwalnianie DOX z C60 wraz ze zmianą pH. Wskazane zostało, że ukierunkowane dostarczanie leków przeciwnowotworowych przy użyciu nanoosników opartych na C60 może stanowić obiecującą nową strategię dla ograniczeń konwencjonalnej chemioterapii. Wyrażam uznanie dla krytycznej interpretacji uzyskanych wyników sugerujących, że nowe nanoosniki mogą nie tylko potencjalnie znacząco zmniejszyć negatywne skutki uboczne czynników chemioterapeutycznych poprzez transport celowany, ale także zwiększyć ich aktywność przeciwnowotworową. Ostatecznie, krytyczna ocena wyników analizy wpływu C60 w traktowaniu komórek MCF-7 doksorubicyną na ich proliferację, stężenie MT i SOD1 oraz aktywność całkowitą SOD w tych komórkach, co było szczególnym przedmiotem zainteresowań Habilitantki w ostatnim etapie pracy, doprowadziła do wartościowej, perspektywicznie obiecującej konkluzji i wzmocnienia wyników opisanych poprzednio. Badania te zostały opisane w dwóch publikacjach z 2018 r. i wskazują na możliwość dalszego rozwoju działalności badawczej Pani dr Marty Kepińskiej. Te dwie niedawno opublikowane prace cyklu osiągnięcia habilitacyjnego dotyczące kompleksów DOX-C60 posiadają łącznie 2 niezależne cytowania (na podstawie bazy *Scopus* z dnia 19.04.2019 r.).

Swoistym zwieńczeniem (stanowiącym równocześnie punkt wyjścia do rozważań w cyklu prac) było wydanie w 2014 r. pracy przeglądowej w renomowanym, międzynarodowo rozpoznawalnym *Proteomics*. Stanowiąc niezwykle cenne, wybitne dopełnienie cyklu osiągnięcia habilitacyjnego, to dzieło naukowe cyklu, obejmując opis roli interakcji metalotionein z innymi białkami może stanowić (wspólnie z ostatnimi publikacjami Habilitantki) kluczowy punkt wyjścia do dalszych rozważań, także z potencjalną perspektywą na nowe rozwiązania metodologiczne. Ta publikacja przeglądowa posiada łącznie 44 niezależne cytowania (na podstawie bazy *Scopus* z dnia 19.04.2019 r.).

W badaniach objętych cyklem prac osiągnięcia habilitacyjnego Pani dr Marta Kepińska udowodniła dobre przygotowanie w zakresie analizy biochemicznej i chemicznej. Wykazała się umiejętnością stawiania istotnych hipotez badawczych i zdolnością do racjonalnego planowania oraz systematycznej realizacji założonych prac doświadczalnych wraz z umiejętnością do rzetelnego raportowania wyników badań w piśmiennictwie specjalistycznym.

Dodatkowe informacje dotyczące dorobku naukowego poza cyklem prac osiągnięcia habilitacyjnego zostały zebrane w postaci listy publikacji przed i po uzyskaniu stopnia doktora, ale także obszernego i rzetelnego omówienia problematyki podejmowanych zagadnień i obszarów badawczych będących w kręgu zainteresowania Habilitantki. Informacje te są wiarygodnie uporządkowane i dowodzą wielopłaszczyznowego zaangażowania Kandydatki do stopnia doktora habilitowanego w działalność badawczą.

### **Osiągnięcia dydaktyczne i popularyzatorskie**

Pani dr Marta Kepinska posiada bogate, akademickie doświadczenie dydaktyczne. W latach 2003-2008 prowadziła ćwiczenia laboratoryjne z biochemii, następnie od 2010 r. z toksykologii. Może poszczycić się także prowadzeniem warsztatów i wykładów podczas Dolnośląskiego Festiwalu Nauki. Była Ona też opiekunem 7 oraz promotorem 11 prac magisterskich. Na pozytywną uwagę zasługuje fakt, że Pani dr Marta Kepinska jest opiekunem koła naukowego, które odnosiło sukcesu wewnątrzuczelniane. W latach 2011-2017 była Ona także promotorem pomocniczym jednego z doktorantów Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Pani dr Marty Kepinskiej brała udział w pracach trzech komisji uczelnianych. Jest Ona również członkiem trzech towarzystw naukowych, w tym jednego europejskiego. Warty podkreślenia jest udział Habilitantki w komitetach redakcyjnych dwóch czasopism międzynarodowych. Recenzowała Ona także cztery projekty badawcze dla Czeskiej Fundacji Nauki. Była także członkiem komitetów organizacyjnych siedmiu lokalnych przedsięwzięć popularyzujących naukę.

Habilitantka odbywała krótkoterminowe staże w ośrodkach naukowych w kraju i za granicą. Trzy 1-tygodniowe i jeden 5-tygodniowy pobyt w Brnie (Uniwersytet Weterynarii i Nauk Farmaceutycznych i Uniwersytet Mendla) zostały uzupełnione pobytami trwającymi od 1 tygodnia do 3 miesięcy w laboratoriach INSERM w Tuluzie. Pani dr Marta Kepinska współpracowała lub współpracuje naukowo z ośrodkami zagranicznymi w Czechach, na Węgrzech i w Słowacji oraz we Francji czego efektem są odnotowane łącznie 15 wspólnych publikacji.

Pozycja naukowa Pani dr Marty Kepinskiej jako osoby kreującej oraz opiniotwórczej w zakresie prowadzenia i rozwijania nowych trendów badawczych jest także wstępnie



odnotowywana w środowisku specjalistycznym. Potwierdzeniem tego jest m.in. recenzowanie manuskryptów prac nadsyłanych do opublikowania w czasopiśmie rangi międzynarodowej (wymieniono 14 tytułów czasopism z wykonaniem 38 recenzji manuskryptów prac).

Pani dr Marta Kepinska była wielokrotnie wyróżniana nagrodami Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich i Dziekana Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich. Posiada Ona także stypendia konferencyjne, naukowo-badawcze i wyjazdowe na staże zagranicznej.

### **Podsumowanie**

Podsumowując, jestem zdania, że Pani dr Marta Kepinska poprzez swoją dotychczasową działalność naukową, wnosi elementy nowości naukowej w obszarze badań molekularnych i biochemicznych. Uważam, że dorobek naukowy, dydaktyczny i w zakresie organizacji pracy akademickiej i popularyzatorskiej Habilitantki spełnia oczekiwania stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego. Ostatecznie stwierdzam, że kandydatura Pani dr Marty Kepinskiej do stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk farmaceutycznych jest uzasadniona.

**K I E R O W N I K**  
Katedry i Zakładu  
Chemii Farmaceutycznej  
*prof. dr hab. Tomasz Bączek*