

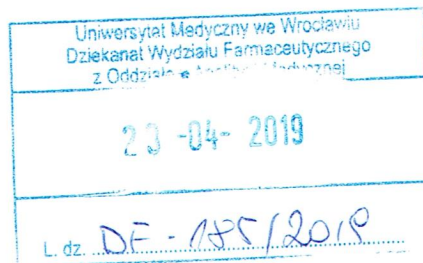


Uniwersytet Medyczny
w Lublinie
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej
Katedra i Zakład Biochemii i Biotechnologii
ul. Chodźki 1 20-093 Lublin

biochemia.farm@umlub.pl

tel. 81 448 70 27

Dr hab. Anna Belcarz
Katedra i Zakład Biochemii i Biotechnologii
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie



Lublin, 15.04.2019 r.

Recenzja całokształtu dorobku naukowego

oraz

osiągnięcia habilitacyjnego

zatytułowanego:

**„Charakterystyka biochemiczna metalotioneiny oraz jej status w komórkach
MCF-7 traktowanych kompleksami fulerenów z doksorubicyną”**

Pani dr inż. Marty Kepinskiej

zatrudnionej w Katedrze i Zakładzie Biomedycznych Analiz Środowiskowych Wydziału
Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej Uniwersytetu Medycznego im.
Piastów Śląskich we Wrocławiu

Postępowanie w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w zakresie nauk farmaceutycznych prowadzi Rada Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu według posiadanych pełnych uprawnień i wymaganych procedur. Stwierdzam, że przedstawiona dokumentacja wniosku habilitacyjnego jest kompletna i spełnia wymogi formalne.



Informacje ogólne – przebieg działalności naukowej i zawodowej

Dr inż. Marta Kepinska od 2003 r. jest absolwentką Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej. W 2011 r. uzyskała stopień naukowy doktora nauk chemicznych w dyscyplinie biotechnologia, uzyskany na podstawie rozprawy doktorskiej pt.: „*Lokalizacja i kompleksy białka wiążącego hormon juwenilny z innymi białkami – w poszukiwaniu molekularnych mechanizmów jego działania*” wykonanej w Zakładzie Biochemii Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej. W tym samym roku uzyskała również prawo wykonywania zawodu diagnosty laboratoryjnego nadane przez Prezesa Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych. Od roku 2011 jest Ona zatrudniona na stanowisku adiunkta w Katedrze i Zakładzie Biomedycznych Analiz Środowiskowych Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, jednocześnie pełniąc funkcję opiekuna Pracowni Elektroforezy Kapilarnej działającej przy tej Katedrze.

W latach 2009-2019 Habilitantka uczestniczyła w kilku szkoleniach i kursach w ośrodkach krajowych i zagranicznych, poszerzających Jej kwalifikacje zawodowe, między innymi z zakresu elektroforezy kapilarnej i pomiaru wielkości cząstek metodą dyfrakcji laserowej. W latach 2005-2018 odbyła Ona siedmiokrotnie staż w ośrodkach zagranicznych (Czechy i Francja), doskonaląc swe umiejętności naukowe. Środki na odbycie tych szkoleń Habilitantka pokryła częściowo ze stypendiów w ramach programów europejskich i krajowych (*Dolnośląscy Liderzy Medycyny* oraz *Erasmus+*).

Ocena dorobku naukowego naukowego

Całkowity dorobek dr inż. Marty Kepinskiej, zgodnie z załączoną analizą bibliometryczną Biblioteki Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, obejmuje 37 prac (24 oryginalne prace pełnotekstowe oraz 13 prac poglądowych) o imponującym sumarycznym współczynniku oddziaływania $IF=97,054$ oraz ilości punktów KBN/MNiSW równej 922 pkt, w czym na oryginalne prace pełnotekstowe przypada $IF=55,572/561$ pkt KBN, a na prace poglądowe – $IF=41,482/355$ pkt KBN. Zdecydowaną



większość swego dorobku publikacyjnego dr inż. Marta Kepinska wypracowała po doktoracie: punktacja prac opublikowanych przed doktoratem wyniosła $IF=9,126$ oraz 72 pkt KBN. Według bazy Web of Science wszystkie prace w dorobku Habilitantki uzyskały 226 niezależnych cytowań, a indeks Hirscha wynosi dla nich 11. Stąd też standardowe parametry bibliometryczne można uznać za w pełni zadawalające w przypadku kandydata do habilitacji w dziedzinie nauk farmaceutycznych.

Temat badań Habilitantki w trakcie studiów doktoranckich skupiał się na zagadnieniach związanych z mechanizmem transportu hormonu juvenilnego (JH), przy udziale białka wiążącego hormonu juvenilnego (JHBP), do tkanek docelowych mola woskowego. Natomiast Jej zainteresowania badawcze po uzyskaniu stopnia doktora dotyczyły ekspozycji zawodowej na metale ciężkie i narażenia kobiet ciężarnych na ksenobiotyki dymu tytoniowego. Inny obszar Jej zainteresowań to sposoby detekcji metalotioneiny, wpływ różnych czynników na syntezę metalotioneiny i aktywność dysmutazy ponadtlenkowej oraz zastosowanie osiągnięć nanotechnologii (fulereny, nanocząsteczki chitozanowe, kropki kwantowe) m.in. w celowanym transporcie wybranych leków przeciwnowotworowych i analizie białek. W analizie dorobku naukowego Habilitantki należy zwrócić uwagę na umiejętność zastosowania nowoczesnych technik detekcji białek, takich jak różne typy elektroforezy kapilarnej, do realizacji założonych przez Nią celów badawczych. Należy również podkreślić wykazywaną przez Habilitantkę umiejętność pracy w zespołach interdyscyplinarnych, co zaowocowało wieloletnią współpracą dr Marty Kepinskiej z krajowymi i zagranicznymi (Czechy, Francja, Słowacja, Węgry) ośrodkami badawczymi. Na uwagę zasługuje również umiejętność przekazywania zdobytej wiedzy, zaprezentowana w postaci doniesień zjazdowych: 30 w trakcie konferencji międzynarodowych i 17 w trakcie konferencji krajowych. W realizacji badań dr Marta Kepinska wykorzystywała środki finansowe w ramach 3 grantów finansowanych NCN i MNiSzW oraz kilku projektów realizowanych w ramach działalności statutowej Katedry i Zakładu Biomedycznych Analiz Środowiskowych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (jako wykonawca). Kierowała również badaniami w ramach projektu dla młodych naukowców pt.: „*Wpływ wiązania metali na proces polimeryzacji metalotioneiny badany przy użyciu elektroforezy kapilarnej*” ze środków Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (w latach 2014-2016).



Aktywność naukowa dr Marty Kepinskiej została wyróżniona 4 zespołowymi i 1 indywidualną nagrodą JM Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowo-badawczej, a ponadto 3 nagrodami Dziekan Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu za zajęcie I-ego (2015 i 2016 rok) i III-ego (2017 rok) miejsca wśród najlepiej publikujących adiunktów na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Analityki Medycznej UMED. Poza tym, Habilitantka pięciokrotnie uzyskała stypendium naukowo-badawcze i konferencyjne (w latach 2005-2013).

Śledząc postęp rozwoju naukowego Kandydatki łatwo dostrzec stałą i wyraźną tendencję do rozszerzania zasięgu współpracy badawczej oraz doskonalenia Jej warsztatu naukowego. Habilitantka dostrzega też aktualne problemy i trendy w badaniach naukowych, koncentrując swoją uwagę na zagadnieniu diagnozowania oraz leczenia chorób nowotworowych, nałogów i zagrożeń zawodowych XXI wieku. Wysoko oceniam również umiejętność Habilitantki do zbierania, analizowania i opisywania doniesień naukowych w formie prac poglądowych, które stanowią istotną część Jej dorobku naukowego.

Ocena osiągnięcia naukowego przedstawionego do oceny w postępowaniu habilitacyjnym

Osiągnięcie przedstawione do oceny nosi tytuł: „*Charakterystyka biochemiczna metalotioneiny oraz jej status w komórkach MCF-7 traktowanych kompleksami fulerenów z doksorubicyną*”. Stanowi ono cykl 5 prac opublikowanych w latach 2011-2018, o łącznym współczynniku IF=14,058 i liczbie punktów MNiSW=137. Cztery spośród z tych artykułów to prace oryginalne o łącznym współczynniku IF=10,251 i liczbie punktów MNiSW=102, w których Habilitantka jest pierwszą autorką, twórcą koncepcji badawczej oraz autorem korespondencyjnym. Udział dr Marty Kepinskiej w przedstawianych pracach waha się na poziomie 60-75%, co w zostało potwierdzone oświadczeniami współautorów tych publikacji.

Pierwszy cel sprecyzowany w tytule osiągnięcia, dotyczący charakterystyki biochemicznej metalotioneiny, został zrealizowany i opisany w publikacjach 2 i 3 prezentowanego osiągnięcia: „*Comparison of capillary electrophoretic techniques for analysis and characterization of metallothioneins*” oraz “*The application of capillary electrophoresis,*



mass spectrometry and Brdicka reaction in human and rabbit metallothioneins analysis” (w Załączniku 2 omyłkowo figuruje tytuł „*Comparison of human and rabbit metallothioneins by the capillary electrophoresis, mass spectrometry and Brdicka reaction analysis*”). Obie te prace w sposób wyczerpujący odnoszą się do charakterystyki biochemicznej metalotioneiny króliczej, końskiej i ludzkiej przy pomocy trzech odmian elektroforezy kapilarnej oraz chipowej elektroforezy kapilarnej (chip-CE), spektrometrii masowej z laserową jonizacją próbek wspomaganą matrycą (MALDI-MS) i metody reakcji Brdicka. Wyniki uzyskane przez Habilitantkę i opisane w cytowanych artykułach niewątpliwie pogłębiają wiedzę na temat właściwości badanych typów metalotioneiny (między innymi ich masy cząsteczkowe, punkty izoelektryczne, aktywność elektrochemiczna). Stanowi to twórczy wkład Habilitantki do dotychczasowej wiedzy dotyczącej zastosowania opisywanych przez Nią metod w szczegółowej charakterystyce tego antyoksydanta. Uwzględniając ten ostatni aspekt, szczególnie doceniam drobiazgowy opis części metodycznej obu prezentowanych artykułów. Pozwala on na powtórzenie przeprowadzonych przez dr Martę Kepińską eksperymentów przez inne zespoły badawcze i zastosowanie opisanych metod w innych badaniach dotyczących właściwości metalotionein pochodzących z różnych źródeł.

Drugi z celów badań ujętych w ocenianym osiągnięciu, dotyczący oceny statusu metalotioneiny w komórkach MCF-7 traktowanych kompleksami fulerenów z doksorubicyną, został opisany w publikacjach **4** i **5** prezentowanego osiągnięcia: „*Fullerene as a doxorubicin nanotransporter for targeted breast cancer therapy: capillary electrophoresis analysis*” oraz “*Metallothionein and superoxide dismutase - antioxidative protein status in fullerene-doxorubicin delivery to MCF-7 human breast cancer cells*”. Należy co prawda zaznaczyć, że publikacja numer **4** nie jest bezpośrednio powiązana z zakładanym celem badań, ponieważ nie odnosi się do zagadnienia dotyczącego oceny statusu metalotioneiny w komórkach linii MCF-7. Jednak opisane w niej wyniki badań związanych z charakterystyką cech kompleksów doksorubicyny (DOX) i nanocząstek fulerenowych (C60) stanowią wprowadzenie do badań nad statusem białek antyoksydacyjnych w komórkach stymulowanych tymi kompleksami. Zatem włączenie publikacji numer **4** do cyklu prac w ocenianym osiągnięciu habilitacyjnym uważam za uzasadnione. Za szczególnie istotną część wyników prezentowanych w tej pracy uważam zastosowanie elektroforezy kapilarnej do oceny stopnia uwalniania doksorubicyny z



kompleksów C60-DOX. Stanowiło to rozwiązanie nowatorskie, a jednocześnie pozwoliło określić prawdopodobne zachowanie tych kompleksów w układach docelowych (komórki raka piersi). Publikacja numer **5** stanowi właściwą odpowiedź na zagadnienie postawione w drugiej części tytułu osiągnięcia habilitacyjnego. Opisuje ona zmianę poziomu syntezy metalotionein (MT) oraz dysmutazy ponadtlenkowej (SOD1) i aktywności SOD pod wpływem działania kompleksów C60-DOX na komórki linii raka piersi MCF-7. Uzyskane wyniki badań, ujawniające zmiany w statusie tych antyoksydantów w komórkach traktowanych DOX i C60-DOX, wskazują na duży potencjał w zastosowaniu kompleksów C60-DOX w chemioterapii nowotworów poprzez wykorzystanie możliwości uwalniania DOX z tych kompleksów w zależności od pH oraz przez rolę antyoksydacyjną C60. Jako Recenzent nie mogę nie nadmienić, że w mojej opinii badania opisywane w publikacjach **4** i **5** (zwłaszcza w publikacji piątej) powinny obejmować wyniki badań porównawczych na liniach komórek prawidłowych, zwłaszcza że sama Habilitantka zaznacza, że doksorubicyna przejawia silne efekty uboczne. Natomiast na szczególną uwagę w publikacji **5** zasługuje moim zdaniem obszerna dyskusja, w której Habilitantka szczegółowo omawia potencjał terapeutyczny badanego kompleksu oraz prawdopodobne mechanizmy jego działania w komórkach nowotworowych. Świadczy ona o dojrzałości Habilitantki w omawianiu uzyskanych wyników badań i formułowaniu wniosków badawczych.

W skład osiągnięcia habilitacyjnego dr Marta Kepinska włączyła publikację **1**. Praca ta jest niewątpliwie przydatna dla głębszej orientacji czytelnika w tematyce związanej z rolą metalotionein w interakcjach z innymi białkami, ale w zasadzie nie jest konieczna dla ocenianej habilitacji. Mimo to jest ona napisana zgodnie z zasadami krytycyzmu naukowego i potwierdza umiejętności Habilitantki w porządkowaniu istniejącej wiedzy dotyczącej tematu Jej badań. Utwierdza to Recenzenta w przekonaniu, że dr Marta Kepinska jest badaczem dobrze przygotowanym teoretycznie i praktycznie do samodzielnej pracy naukowej.

Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Pani dr Marta Kepinska udziela się aktywnie w działaniach dydaktycznych i organizacyjnych macierzystej Uczelni. Prowadzi Ona szereg zajęć dydaktycznych dla



studentów Biotechnologii, Analityki Medycznej, Farmacji i Kosmetologii na Wydziale Chemii Politechniki Wrocławskiej i Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Analityki Medycznej Uniwersytetu Medycznego im Piastów Śląskich we Wrocławiu. Są to: laboratorium z przedmiotów Biochemia i Toksykologii, Mutageneza Środowiskowa, Chemia Kosmetyków oraz ćwiczenia specjalistyczne. Różnorodność prowadzonych zajęć wskazuje, że Kandydatka posiada wysoką specjalistyczną wiedzę z zakresu różnych dziedzin chemii i farmacji. Prowadziła też Ona szkolenia z elektroforezy kapilarnej dla doktorantów w macierzystej Katedrze.

Pani dr Marta Kepinska pełniła rolę promotora pomocniczego w pracy doktorskiej w latach 2011-2017 oraz funkcję promotora 11 prac magisterskich studentów kierunku Analityka Medyczna i Farmacja, a także opiekuna naukowego 7 prac magisterskich studentów kierunku Analityka Medyczna i Farmacja. Od 2011 roku dr Marta Kepinska jest opiekunem studenckiego koła naukowego (SKN) działającego przy Katedrze Biomedycznych Analiz Środowiskowych.

Na uwagę zasługuje też działalność organizacyjna Habilitantki. Dr Marta Kepinska była członkiem komitetów organizacyjnych konferencji: "Wpływ związków toksycznych na zdrowie ludzi i zwierząt" (2017 r.), wykładów popularnonaukowych „DNA Encyklopedia Życia” (2012), konferencji „Kolory Biotechnologii” (2013), konferencji Biohoryzonty „Biotechnologiczny rynek pracy” (2012 i 2013) oraz pomysłodawcą i współorganizatorem wystawy ciekłych kryształów DNA pt. „Wrocławianie rozebrani do ostatniej nitki... DNA” (2012 i 2013).

Habilitantka jest członkiem komitetów redakcyjnych i rad naukowych czasopism International Journal of Biology and Biological Sciences (od 2015 roku) oraz International Journal of Therapeutic Applications (od 2013 roku). Ponadto jest członkiem towarzystw naukowych: Polskie Towarzystwo Toksykologiczne, European Association for the Promotion of Science and Technology (Euroscience), Polskie Towarzystwo Biochemiczne oraz Federation of European Biochemical Societies.

Ponadto Habilitantka koordynowała, jako Kierownik strony polskiej, działania w ramach projektu “Metallomic Scientific Network”. Grant wyszehradzki - Visegrad fund small grant, dotyczący utworzenia „Sieci Naukowej w Metalomice” (02-08.2015), który pozwolił na powstanie sieci współpracujących ośrodków koncentrujących się na badaniach w metalomice



z Czech, Słowacji, Polski i Węgier. Ponadto recenzowała cztery projekty międzynarodowe finansowane przez Czech Science Foundation (2015-2016) oraz dokonała recenzji 38 manuskryptów zgłoszonych do recenzji w czasopiśmie międzynarodowych (większość z listy filadelfijskiej).

Działalność dydaktyczna i organizacyjna Habilitantki została doceniona przez Dr Martę Kepińską otrzymała nagrodę zespołową organizacyjną Rektora Uniwersytetu Medycznego za ważne i twórcze osiągnięcia (2015) oraz nagrodę indywidualną organizacyjną Rektora Uniwersytetu Medycznego za pełnienie funkcji opiekuna Studenckiego Koła Naukowego przy Katedrze Biomedycznych Analiz Środowiskowych (2013).

Podsumowanie

W podsumowaniu pragnę stwierdzić, że dr Marta Kepińska od czasu uzyskania stopnia naukowego doktora bardzo istotnie powiększyła dorobek naukowy o publikacje liczące się w specjalistycznym, międzynarodowym piśmiennictwie naukowym. W przedstawionym osiągnięciu naukowym do postępowania habilitacyjnego wykazała się dobrym przygotowaniem teoretycznym i praktycznym do przeprowadzenia założonych planów badawczych i zrealizowała postawione przed sobą zadanie. W mojej opinii jest Ona wysokiej klasy specjalistą w zakresie określania właściwości i biochemicznego statusu metalotionein.

Stąd też stwierdzam, że kandydatura dr inż. Marty Kepińskiej do stopnia doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych jest w pełni uzasadniona i spełnia warunki wymagane do uzyskania stopnia doktora habilitowanego zgodnie z Ustawą z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki. Uprzejmie przedstawiam Komisji, powołanej przez Centralną Komisję ds. Stopni i Tytułów w celu przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego, wnioski o dopuszczenie dr Marty Kepińskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Anna Pelca