

Prof. dr hab. n. med. Ewa M. Urbańska
Kierownik Pracowni Farmakologii Komórkowej i Molekularnej
Katedra Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8b, 20-090 Lublin

UNIwersytet Medyczny
Im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
BIURO RADY DYSCIPLINY NAUKI MEDYCZNE
ul. J. Mikulicza - Radeckiego 5, 50-345 Wrocław
tel. 71 784 11 65

18-11-2019
RN-BM/82/2019

Vidzi
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCIPLINY NAUKI MEDYCZNE
przewodniczący
prof. dr hab. Grzegorz Mazur

Lublin, 15.11.2019

Ocena

osiągnięcia naukowego i dorobku naukowo-dydaktycznego

dr n. med. Małgorzaty Drąg-Zalesińskiej

w związku z postępowaniem

o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Niniejsza opinia powstała w związku z postanowieniem Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów z dnia 9 września 2019 r., w sprawie powołania recenzentów w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego Pani dr n. med. **Małgorzacie Drąg-Zalesińskiej** z Uniwersytetu Medycznego (UM) im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, zgodnie z wymogami ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 poz. 1789) z późniejszymi zmianami, zwanej dalej Ustawą. Recenzja została sporządzona na podstawie dokumentacji papierowej i elektronicznej nadesłanej przez Dziekana Wydziału Lekarskiego UM we Wrocławiu.

Sylwetka zawodowa **Habilitantki**

Pani dr Małgorzata Drąg-Zalesińska jest absolwentką Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej we Wrocławiu. Po ukończeniu studiów podjęła pracę w Katedrze i Zakładzie Histologii i Embriologii (obecnie Zakład Histologii i Embriologii Katedry Morfologii Człowieka UM we Wrocławiu), początkowo na etacie asystenta stażysty i asystenta (1989-2004), a od 2004 r. na etacie adiunkta. Stopień doktora nauk medycznych uzyskała w roku 1998, w oparciu rozprawę doktorską pt: „Ocena rodzaju śmierci komórek w nowotworach płuc pod wpływem cytostatyków w warunkach *in vitro*”, której promotorem był Pan Prof. dr hab. n. med. Maciej Zabel. Habilitantka równocześnie rozwijała swe zainteresowania kliniczne uzyskując w 1993 r. pierwszy, a w 2001 r. drugi stopień specjalizacji w zakresie dermatologii

i wenerologii. Od 2016 r. współpracuje z Centrum Medycznym ADAMAR we Wrocławiu uczestnicząc w badaniach klinicznych.

Ocena osiągnięcia naukowego

Dr Małgorzata Drąg-Zalesińska przedstawiła jako osiągnięcie naukowe cykl obejmujący 3 wieloautorskie prace oryginalne, 1 pracę poglądową oraz 1 patent pod wspólnym tytułem „*Potencjalne możliwości zastosowania pochodnych betuliny w terapii*”. Prace oryginalne ukazały się drukiem w latach 2009-2017, w czasopiśmie z listy filadelfijskiej (*Bioorg Med Chem Lett, Biomed Pharmacother i Cancer Cell Int*). Habilitantka jest pierwszym autorem zarówno publikacji oryginalnych, pracy przeglądowej jak i patentu. Załączone kopie stosownych oświadczeń współautorów oraz opisowa i szacunkowa charakterystyka udziału dr Drąg-Zalesińskiej w powyższych pracach (50-95%) dobitnie wskazują, że pełniła ona wiodącą rolę w planowaniu i przeprowadzaniu eksperymentów, analizie danych oraz przygotowywaniu manuskryptów do druku. Łączny współczynnik oddziaływania (IF) cyklu wynosi **8,936**, a w punktacji MNiSW/KBN = 113.

Założenia osiągnięcia oraz uzyskane wyniki zostały przedstawione przez Habilitantkę w obszernym, popartym piśmiennictwem Autoreferacie. Punktem wyjściowym do powstania osiągnięcia były informacje o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym triterpenów pentacyklicznych, betuliny i kwasu betulinowego, występujących w różnych częściach wielu gatunków roślin leczniczych i przypraw, np. w brzozie białej, rozmarynie czy szaławii. W dobie lawinowo narastającej epidemii schorzeń nowotworowych, poszukiwania nowych substancji terapeutycznych są niezwykle cenne i w pełni uzasadnione. Zarówno betulina jak i kwas betulinowy wykazują silne działanie cytotoksyczne, antyproliferacyjne i hamujące angiogenezę. Ich zastosowanie w praktyce jest jednak ograniczone praktycznie zerową rozpuszczalnością w wodzie. Habilitantka postawiła więc sobie w pełni uzasadniony cel - opracowanie nowych pochodnych obu związków, które będą cechować się korzystniejszymi właściwościami biochemicznymi, przede wszystkim rozpuszczalnością, przy zachowaniu lub wzmożeniu aktywności biologicznej. Badania realizowano we współpracy z Zakładem Chemii Bioorganicznej Wydziału Chemii Politechniki Wrocławskiej.

W wyniku efektywnie przeprowadzonych modyfikacji uzyskano kilkanaście pochodnych estryfikowanych aminokwasami (glicyną, alaniną, fenyloalaniną, metioniną, lizyną i kwasem α -aminomasłowym) (Publikacja 4.1). Spośród nich, kilka wykazało silne właściwości cytotoksyczne i indukujące apoptozę wobec komórek linii nowotworowych

wrażliwych i opornych na daunorubicynę, już w zakresie niskich, μM stężeń. Były to diestry betuliny z lizyną lub alaniną oraz ester kwasu betulinowego z lizyną.

Uzyskane mono- i diestry lizynowe betuliny oraz kwasu betulinowego, wykazujące największą aktywność przeciwnowotworową posłużyły do dalszych modyfikacji, z wykorzystaniem alaniny, lizyny, kwasu diaminopropionowego, kwasu diaminobutyłowego oraz ornityny (Publikacja 4.2). Oceniano aktywność przeciwnowotworową nowouzyskanych pochodnych wobec komórek carcinoma spinocellulare oraz prawidłowych ludzkich keratynocytów analizując m.in. aktywność kaspazy-3 i PARP-1 oraz natężenie procesu apoptozy metodą TUNEL. Stwierdzono silne cytotoksyczne działanie pochodnych zawierających lizynę, ornitynę lub kwas diaminobutyłowy, najprawdopodobniej związane z indukowaniem procesów apoptotycznych. Co istotne, nie zaobserwowano toksycznego działania pochodnych wobec ludzkich keratynocytów.

Logiczną kontynuacją powyższych badań była ocena wpływu pochodnych betuliny na komórki nowotworowe linii Me45 (Publikacja 4.3). Uzyskano obiecujące wyniki wskazujące, że zastosowanie lizynowej i ornitynowej pochodnej betuliny wzmacnia procesy apoptozy (na co wskazuje zwiększona ekspresja kaspazy-3 oraz PARP-1), a to skutecznie niszczy komórki Me45. Biorąc pod uwagę dramatyczny brak skutecznej i nietoksycznej terapii hamującej rozwój i progresję tego agresywnego nowotworu skóry, uzyskane wyniki należy uznać za bardzo interesujące.

Bazując na danych zawartych w opisie patentowym innych autorów, a wskazujących na pobudzenie syntezy kolagenu przez kwas betulinowy, Habilitantka wraz z zespołem postanowiła ocenić, czy otrzymane pochodne będą wywierały efekty podobne do substancji wyjściowej (Publikacja 4.5). Istotnie, stwierdzono, że ester betuliny z kwasem diaminobutyłowym jest silnym stymulatorem syntezy kolagenu w hodowlach fibroblastów ludzkich. Wyniki te wskazują na możliwość zastosowania rozpuszczalnych pochodnych betuliny w preparatach przyspieszających gojenie ran i stały się przedmiotem ochrony patentowej.

Podsumowaniem dotychczasowej wiedzy na temat potencjalnych zastosowań pochodnych betuliny jest publikacja przeglądowa, niestety, w czasopiśmie o znikomym zasięgu międzynarodowym (Publikacja 4.4).

Pragnę podkreślić, że publikacje oryginalne powstały w ramach projektów finansowanych przez: (A) Ministerstwo Edukacji i Nauki – grant 2 P05A 013 30 „Pochodne betuliny i kwasu betulinowego jako potencjalne czynniki indukujące apoptozę w komórkach nowotworowych” oraz (B) Narodowe Centrum Nauki – grant N401027538 „Ocena aktywności

biologicznej pochodnych betuliny i kwasu betulinowego w badaniach *in vitro* na keratynocytach prawidłowych oraz nowotworach wywodzących się z keratynocytów”. Habilitantka, która była odpowiednio wykonawcą i kierownikiem powyższych projektów, umiejętnie nawiązuje współpracę z innymi ośrodkami, co jest bardzo cenną umiejętnością.

Reasumując, przedstawione przez dr Drąg-Zalesińską osiągnięcie jest logicznym i spójnym tematycznie cyklem publikacji zawierającym elementy o charakterze nowości. Dużą zaletą badań prowadzonych przez Habilitantkę jest ich potencjalne znaczenie praktyczne. Wykorzystanie nowych, rozpuszczalnych pochodnych betuliny i kwasu betulinowego w terapii stanów przednowotworowych i nowotworów skóry byłoby niemałym sukcesem i tego należy życzyć Habilitantce.

Ocena pozostałego dorobku naukowego

Dorobek publikacyjny dr Drąg-Zalesińskiej obejmuje 27 współautorskich prac oryginalnych, w tym 25 publikacji w recenzowanych czasopismach z listy JCR takich jak *Folia Histochemica et Cytobiologica*, *Oncology Reports*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, *Food and Chemical Toxicology* czy *Cancer Cell International*, o łącznym współczynniku oddziaływania (IF) = 38,145; MNiSW/KBN 83 (według analizy bibliometrycznej z 26 kwietnia 2019). Wszystkie publikacje powstały w okresie po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Po wyłączeniu osiągnięcia dorobek obejmuje 22 publikacje oryginalne (IF = 29,209; MNiSW/KBN = 368,0). Co istotne, od momentu złożenia dokumentacji, w roku 2019 dorobek Habilitantki powiększył się o kolejne 4 publikacje, które ukazały się w czasopismach *Anticancer Res*, *Front Pharmacol*, *Biotechnol Appl Biochem*, oraz *In Vivo*. Wskazuje to na korzystną intensyfikację aktywności naukowej dr Drąg-Zalesińskiej.

Dorobek uzupełniają: 2 opisy przypadków, 1 praca pogładowa, 2 publikacje w suplementach czasopism oraz 5 rozdziałów opublikowanych w podręcznikach krajowych. Habilitantka jest też współautorem 19 streszczeń prezentowanych podczas kongresów międzynarodowych i 39 przedstawianych na zjazdach krajowych. Pragnę podkreślić, że dr Drąg-Zalesińska jest też współautorem 4 patentów, z czego 1 stał się elementem osiągnięcia. Jest to niewątpliwie wskaźnik innowacyjności i wysokiej jakości badań prowadzonych przez Habilitantkę.

Według bazy Web of Science, publikacje współautorstwa dr Drąg-Zalesińskiej były cytowane 407 razy, a indeks Hirscha wynosi 11, co należy uznać za wartości wysokie i pożądane na tym etapie rozwoju naukowego.

Zainteresowania naukowe Habilitantki wiążą się przede wszystkim z poszukiwaniem nowych substancji o działaniu przeciwnowotworowym. Umiejętnie prowadzona współpraca z Zakładem Chemii Medycznej i Mikrobiologii, Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej przyniosła wyniki wskazujące na spory potencjał cytotoksyczny pochodnych α -aminoalkylfosfonowych i α 1-aminoalkano- α 2-hydroksyalkanofosfinowych. Dane te stały się przedmiotem wspomnianych wyżej patentów.

Duży potencjał praktyczny niosą dane wskazujące na hamowanie oporności komórek nowotworowych wobec klasycznych cytostatyków przez flawonoidy, kwercetynę i resweratrol (*Folia Histochem.Cytobiol.* 2010 Vol.48 no.2; s.222-229; *Oncol.Rep.* 2016 Vol.36 no.3; s.1562-1568). Habilitantka jest także współautorem badań mających na celu ujawnienie nowych czynników prognostycznych w raku jajnika. Za wartościowe z punktu widzenia poznawczego uważam wyniki badań prowadzonych na materiale pobranym laparoskopowo od pacjentek z rakiem jajnika oraz *in vitro*, na różnych liniach komórek raka jajnika. Wykazano, iż zmniejszenie ekspresji maspiny, inhibitora proteazy serynowej, wiąże się ze skróceniem czasu przeżycia pacjentek, podczas gdy wzmożona ekspresja cechuje komórki nowotworowe wrażliwe działanie cisplatyny (*Int J Gynecol Pathol.* 2006 Apr;25(2):131-9).

Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzatorskiej

Dr Drąg-Zalesińska jest bardzo doświadczonym i cenionym dydaktykiem. Prowadzi ćwiczenia, seminaria i wykłady z histologii z embriologią oraz cytofizjologii dla studentów Wydziału Lekarskiego, Lekarsko-Stomatologicznego oraz Wydziału Farmacji od początku swego zatrudnienia w Katedrze i Zakładzie Histologii i Embriologii. Od 10 lat odpowiada też za proces koordynowania działalności dydaktycznej oraz organizację egzaminów z przedmiotu. Jest współautorką 2 skryptów dla studentów z zakresu histologii opracowanych pod redakcją Profesora Macieja Zabła oraz współautorką 2 rozdziałów „Histologii: podręcznika dla studentów medycyny i stomatologii”. Prowadzi także działalność popularyzatorską - uczestniczyła w Festiwalu Nauki oraz była współautorką „Małej Encyklopedii Zdrowej i Pięknej Skóry. Piękna od A do Z”.

Habilitantka dwukrotnie kierowała projektami finansowanymi w ramach konkursu (w latach 2007-2009, projekt nr 2 P05A 150 30, grant Ministerstwa Edukacji i Nauk oraz w latach 2010-2015, projekt nr N N401 027538, grant Narodowego Centrum Nauki), a trzykrotnie była wykonawcą grantów finansowanych przez Ministerstwo Edukacji i Nauki (1) oraz NCN (2).

Dr Drąg-Zalesińska po odbyciu szkolenia w Instytucie Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie, zorganizowała pracownię elektroforezy DNA, którą nadal prowadzi. Uczestniczyła w 4 badaniach klinicznych III i IV fazy (3 zakończone, 1 trwające nadal) oceniających skuteczność różnych terapii w chorobach dermatologicznych – trądziku pospolitym, trądziku różowatym oraz łuszczycy plackowatej. Kilkukrotnie uczestniczyła w organizowaniu krajowych konferencji naukowych. Została trzykrotnie uhonorowana nagrodami Rektora UM we Wrocławiu.

Dr Drąg-Zalesińska nie odbyła żadnych staży naukowych, nie recenzowała też publikacji w czasopiśmie naukowych. Była natomiast recenzentem 2 prac magisterskich oraz 2 projektów badawczych zgłoszonych do Ministerstwa Edukacji i Nauki. Uczestniczyła w licznych kursach z medycyny estetycznej, dermoskopii, dermatochirurgii, laseroterapii i krioterapii organizowanych przez m.in. Stowarzyszenie Lekarzy Dermatologów Estetycznych, firmę La Roche – Posay, Laboratoire Dermatologique czy Anti-Aging Institute.

Wniosek końcowy

Przedstawione od oceny osiągnięcie naukowe Pani dr n. med. Małgorzaty Drąg-Zalesińskiej „*Potencjalne możliwości zastosowania pochodnych betuliny w terapii*” stanowi spójny cykl badań wnoszący istotne informacje o znaczeniu poznawczym i potencjalnie aplikacyjnym do wiedzy medycznej, spełniając tym samym warunki określone w Ustawie. Umiejętności i doświadczenie Habilitantki świadczą o Jej dobrym przygotowaniu do prowadzenia samodzielnej aktywności naukowej.

Biorąc pod uwagę osiągnięcie oraz całkowity dorobek naukowy i dydaktyczno-organizacyjny Habilitantki stwierdzam, że **spełnione zostały wymogi Ustawy** z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 poz. 1789) z późniejszymi zmianami. Niniejszym, w pełni **popieram wniosek** o dopuszczenie Pani dr n. med. Małgorzaty Barbary Drąg-Zalesińskiej do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego.


Prof. dr hab. n. med. Ewa M. Urbańska