



Prof. dr hab. n. farm. Ewa Chabielska

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Zakład Biofarmacji

ul. Mickiewicza 2C

15-222 Białystok

tel. 085 748 56 07

e-mail: chabewa@poczta.onet.pl

Recenzja

dorobku naukowego, monotematycznego cyklu prac stanowiącego podstawę habilitacji pt.:

„Nowe skojarzenia klofarabiny z bioaktywnymi fito związkami i i epigenetyczne mechanizmy ich przeciwnowotworowego działania w ludzkich komórkach raka piersi”

oraz działalności dydaktyczno-organizacyjnej

dr n. med. Katarzyny Lubeckiej,

p.o. Kierownika Zakładu Chemii Biomedycznej, Katedry Biochemii Medycznej,

Wydziału Nauk o Zdrowiu, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Rozwój naukowy i zawodowy

Dr n. med. Katarzyna Lubecka jest absolwentką indywidualnego toku studiów kierunku zdrowie publiczne na Wydziale Nauk o Zdrowiu, Uniwersytetu Medycznego (UM) w Łodzi. W 2009 roku uzyskała tytuł magistra broniąc pracę pt.: *„Rola kwasu foliowego w epigenetycznej regulacji aktywności genów”*. Już na drugim roku studiów rozpoczęła pracę naukową w Zakładzie Chemii Biomedycznej, w którym po uzyskaniu dyplomu, będąc laureatką konkursu PRELUDIUM-1 pt.: *„Rola roślinnych polifenoli i klofarabiny w epigenetycznej regulacji transkrypcji wybranych genów supresorowych w komórkach linii raka piersi”* realizowała badania na studiach doktoranckich pod opieką Prof. dr hab. Krystyny Fabianowskiej-Majewskiej. W roku 2014 obroniła pracę doktorską pt.: *„Rola roślinnych polifenoli i klofarabiny w epigenetycznej regulacji transkrypcji wybranych genów supresorowych”*, uzyskując stopień doktora nauk medycznych (specjalność – biologia medyczna). Zarówno praca magisterska jak i doktorska zostały wyróżnione nagrodą Rektora UM w Łodzi.

W latach 2014-2017 odbyła staż podoktorski w Laboratorium Nutriepigenomiki (Department of Nutrition Science) na Uniwersytecie Purdue w West Lafayette w USA. Była wówczas zaangażowana w realizację kilku projektów badawczych i opiekę naukową nad uczestnikami studiów magisterskich i

doktoranckich (Graduate research projects). Rozpoczęte w USA badania nad przeciwnowotworową aktywnością fitozwiązków, kontynuowała w Zakładzie Chemii Biomedycznej, a poznane tam zaawansowane i innowacyjne metody badawcze przeniosła na grunt polski. Pobyt w USA przyczynił się więc w kluczowy sposób do rozwoju umiejętności Habilitantki jako badacza, dydaktyka i organizatora pracy naukowej.

Po powrocie do kraju, pracując kolejno, jako asystent i adiunkt w Zakładzie Chemii Biomedycznej, była zaangażowana (jako kierownik, główny wykonawca lub współwykonawca) w realizację projektów badawczych finansowanych przez UM w Łodzi oraz Narodowe Centrum Nauki. Brała aktywny udział w kilkudziesięciu konferencjach naukowych. Pasją naukowca i dydaktyka dzieli się ze studentami, kierując Studenckim Kołem Naukowym przy Zakładzie Chemii Biomedycznej. W życiorysie zawodowym Habilitantki zwraca uwagę systematyczna dbałość o rozwój zawodowy, poprzez udział w licznych szkoleniach podnoszących, szeroko pojęte, kwalifikacje współczesnego naukowca.

Aktywność naukowa dr n. med. Katarzyny Lubeckiej została nagrodzona przez przyznanie Jej 3 nagród za osiągnięcia naukowe Rektora UM w Łodzi, a także nagród i grantów wyjazdowych przyznawanych przez organizatorów zjazdów w Polsce i za granicą.

Dr n. med. Katarzyna Lubecka pełni obowiązki Kierownika Zakładu Chemii Biomedycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Dorobek naukowy

Całkowity dorobek naukowy dr n. med. Katarzyny Lubeckiej obejmuje 15 publikacji, w tym 12 prac oryginalnych i 3 poglądowe. W 9 z tych 15 publikacji Habilitantka jest pierwszym autorem. łączny **IF** prac wynosi **40,770**, punkty wg **MNiSW – 383**, całkowita **liczba cytowań – 190 wg. Scopus, Indeks Hirscha – 8**. Niewątpliwie najmocniejszą częścią dorobku Habilitantki są artykuły wybrane do osiągnięcia, które potwierdzają pozycję ośrodka, w którym pracuje Habilitantka, w badaniach podstawowych nad patogenezą i farmakoterapią nowotworów.

Po wydzieleniu 5 prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, **IF pozostałych 10 prac** (w tym 2 poglądowe) wynosi **26,402** (punkty MNiSW: 254, **Indeks Hirscha 6, 168 cytowań wg. Scopus**). Przy czym, po roku 2014, a więc datą uzyskania stopnia doktora nauk, są to tylko 4 prace oryginalne (lata 2015-2018). Habilitantka jest pierwszym lub równorzędnym autorem w 2 pracach. Dorobek naukowy Kandydata, jako samodzielnego badacza, najlepiej odzwierciedla na tym etapie kariery naukowej pozycja pierwszego autora, a więc osoby o znaczącym wpływie na koncepcję badania, opracowanie metodologii, analizę wyników i przygotowanie manuskryptu, przynajmniej kilkunastu manuskryptów. Ten niewielki dorobek jest natomiast znaczący jakościowo w obszarze badań nad patogenezą, terapią i diagnostyką procesu nowotworowego (prace opublikowano w

czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania). Habilitantka jest także współautorem rozdziału w książce (Beetch M, Bai Y, Lubecka K, Stefanska B, Lelièvre SA. (2018) Chapter 24 – *Aberrant DNA Methylation Patterns in Gynecologic Cancers: Implications for Prevention and Therapy*. Editor(s): Trygve O. Tollefsbol. In *Translational Epigenetics, Epigenetics in Human Disease (Second Edition)*, Academic Press, Volume 6: 751-780).

W ramach stażu podoktorskiego na Uniwersytecie Purdue Habilitantka prowadziła badania nad wpływem roślinnych polifenoli, w tym stilbenów z czerwonych winogron i borówek amerykańskich (resweratrol i pterostilben) oraz polifenoli z kawy (kwas chlorogenowy i kwas kawowy), na profil metylacji i ekspresji genów w ludzkich komórkach linii raka piersi i wątroby oraz komórkach linii prawidłowych w modelu *in vitro*. Kolejne badania dotyczyły oceny epigenetycznych mechanizmów tych polifenoli w prewencji pierwotnego raka wątroby u szczura modelu *in vivo*. W modelu *in vivo* u myszy oceniano epigenetyczne mechanizmy polifenoli również w prewencji zapalenia i nowotworów okrężnicy. Warto zwrócić uwagę na badanie aplikacyjne, mające na celu identyfikację epigenetycznych biomarkerów wczesnej detekcji pierwotnego raka wątroby oceniające profil metylacji DNA we krwi chorych.

Reasumując, stwierdzam, że dr n. med. Katarzyna Lubecka ma kwalifikacje uprawniające do samodzielnego prowadzenia pracy naukowo-badawczej i kierowania zespołem. Podkreślenia wymaga dynamiczny rozwój Habilitantki, który w okresie ostatnich kilku lat zaowocował wartościowymi publikacjami. Powierzenie dr n. med. Katarzynie Lubeckiej, przez władze UM w Łodzi, funkcji kierownika jednostki, a więc osoby odpowiedzialnej za naukowy rozwój kadry, pozwala mieć nadzieję na szybkie powiększenie dorobku naukowego Habilitantki.

Osiągnięcie naukowe

Szczególne osiągnięcie naukowe tworzy cykl związanych tematycznie 5 prac (4 oryginalne i 1 pogładowa) opublikowanych w latach 2015-2018 i opatrzonych komentarzem. Wszystkie prace zostały opublikowane w prestiżowych czasopismach listy filadelfijskiej (*Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics, International Journal of Molecular Sciences, Carcinogenesis, Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*). Współczynnik **IF** wynosi **14,368** a punktacja wg **MNiSW – 130**. Współautorzy publikacji składających się na dorobek objęty postępowaniem habilitacyjnym oszacowali udział Habilitantki na 30-90%. Kluczowy udział dr n. med. Katarzyny Lubeckiej w powstaniu tych prac odzwierciedla pozycja pierwszego autora 4 artykułów tworzących osiągnięcie.

Prace przedstawione przez dr n. med. Katarzynę Lubecką, jako szczególne osiągnięcie, są wynikiem kontynuacji Jej wcześniejszych badań naukowych, których nadrzędnym celem jest poszukiwanie nowych strategii terapii nowotworów w oparciu o terapię skojarzoną z użyciem chemioterapeutyków o epigenetycznej aktywności przeciwnowotworowej i związków pochodzenia

roślinnego. Habilitantka potwierdziła hipotezę zakładającą, iż skojarzenia klofarabiny (CIF) z fitozwiązkami, tj. sulforafanem (SFN, izotiocyjanian z brokułów), galusanem epigallokatechiny z zielonej i białej herbaty (EGCG) i genisteiną (fitoestrogen zawarty w soi) hamują wzrost i indukują apoptozę komórek nowotworowych oraz prowadzą do demetylacji i reaktywacji ekspresji genów supresorowych, kodujących białka o kluczowej roli w rozwoju i progresji raka piersi. Badania wykonała w ludzkich komórkach raka piersi linii MCF7 i MDA-MB-231, użytych jako eksperymentalny model *in vitro* nowotworów litych, o różnej inwazyjności. Kolejne zagadnienie badawcze dotyczyło oceny chemioprewencyjnego działania polifenoli – resweratrolu i pterostilbenu w komórkach raka piersi (model ludzkich komórek MCF10CA1h i MCF10CA1a).

Do nowatorskich odkryć Habilitantki należy zaliczyć, co następuje:

1. Skojarzenia, CIF+SFN, CIF+EGCG oraz CIF+Genisteina, silnie hamują wzrost komórek komórek linii MCF7 i MDA-MB-231, zarówno we wczesnym, jak i późnym stadium rozwoju. Przy czym najkorzystniejsze jest połączenie CIF+EGCG, które najsilniej hamuje wzrost komórek
2. Badane fitozwiązki uwrażliwiają nieinwazyjne komórki raka piersi linii MCF7 na proapoptotyczne działanie CIF, najsilniej dla skojarzeń CIF+EGCG i CIF+Genisteina i zwiększają aktywność kaspazy 3 w inwazyjnych komórkach raka piersi linii MDA-MB-231.
3. Użyte skojarzenia powodują silne obniżenie poziomu metylacji i wzrost ekspresji na poziomie mRNA, genów supresorowych, głównie PTEN i RARB, w komórkach obu linii raka piersi.
4. Zmiany w metylacji i ekspresji genów supresorowych pod wpływem użytych skojarzeń są związane z silną reaktywacją ekspresji genu supresorowego CDKN1A w obu liniach nowotworowych, a w nieinwazyjnych komórkach raka piersi, także z obniżeniem ekspresji genu DNMT1, najsilniej zaznaczonym dla kombinacji CIF+EGCG.
5. Skojarzenia CIF+EGCG oraz CIF+Genisteina zmieniają profil metylacji i ekspresji wybranych genów supresorowych, z profilu charakterystycznego dla komórek nowotworowych (MCF7 i/lub MDA-MB-231) na profil obserwowany w komórkach prawidłowych (MCF10A).
6. Chemioprewencyjny efekt polifenoli – resweratrolu i pterostilbenu w komórkach raka piersi (model ludzkich komórek MCF10CA1h i MCF10CA1a) obejmujące hipermetylację i wyciszenie onkogenu MAML2, w mechanizmie zależnym, między innymi, od inhibicji szlaku onkogennego NOTCH.

Habilitantka włączyła do cyklu także pracę poglądową, w której opisała aktualną wiedzę o epigenetycznym chemioprewencyjnym i przeciwnowotworowym działaniu SFN. Poruszyła też zagadnienie różnic w biodostępności izotiocyjanianów spożywanych w produktach naturalnych i w postaci suplementów diety, a także wpływu diety na proces wchłaniania SFN. Opracowanie to

potwierdza szeroką wiedzę Habilitantki i ma duże znaczenie poznawcze, zarówno z punktu widzenia nauk podstawowych jak i onkologii klinicznej.

Podsumowując, prace składające się na szczególne osiągnięcie pozwalają na formułowanie istotnych implikacji do planowania epigenetycznej skojarzonej terapii przeciwnowotworowej w oparciu o dołączenie aktywnych biologicznie związków pochodzenia roślinnego. Nowatorskie wyniki przedstawionych badań poszerzają wiedzę z zakresu doświadczalnej farmakologii nowotworów. Realizując badania tworzące szczególne osiągnięcie, dr n. med. Katarzyna Lubecka wykazała się samodzielnością badawczą polegającą na inicjowaniu badań cieszących się szerokim uznaniem i zainteresowaniem naukowców, czego wyrazem jest ranga czasopism, w których recenzenci docenili nowatorstwo i metodologię prac wchodzących w skład osiągnięcia.

Działalność dydaktyczno-organizacyjna

Dr n. med. Katarzyna Lubecka jest doświadczonym nauczycielem akademickim. Na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi prowadzi zajęcia z zakresu chemii żywności, chemii medycznej, chemicznych podstaw biologii środowiska, higieny, toksykologii oraz bezpieczeństwa żywności. Popularyzuje naukę na Dniach Otwartych na Wydziale Nauk o Zdrowiu na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi. Jest członkiem licznych, międzynarodowych i krajowych, organizacji oraz towarzystw naukowych. Zasiadała w komitetach organizacyjnych, naukowych, a także jako współprzewodnicząca sesji konferencji towarzystw naukowych i studenckich.

Podsumowanie i wniosek końcowy

Podsumowując, kierując się przede wszystkim wysoką oceną osiągnięcia naukowego, dynamicznym rozwojem naukowym Habilitantki oraz Jej osiągnięciami dydaktycznymi i organizacyjnymi, uważam, że spełnia Ona kryteria konieczne do uzyskania stopnia doktora habilitowanego. **Popieram zatem wniosek o nadanie dr n.med. Katarzynie Lubeckiej stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych, w dyscyplinie biologia medyczna.**

