



Kraków, 9.07.2014

**Ocena dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego
Pani doktor Patrycji Nowak-Śliwińskiej, w związku z postępowaniem
o nadanie stopnia doktora habilitowanego**

Pani doktor Patrycja Nowak-Śliwińska wywodzi się z Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego, gdzie w 2001 r. ukończyła studia magisterskie, pod kierunkiem Prof. dr hab. Grażyny Stochel. Tam też, w latach 2001-2007 odbyła studia doktoranckie i uzyskała tytuł doktora nauk chemicznych. Rozprawa doktorska, pt. „Selected porphyrin and cyanine photosensitizers in PDT of melanoma malignum and novel optical sensors for tissular pO₂ meausrements”, została przygotowana również pod kierunkiem Prof. G. Stochel, przy współudziale dr G. Wagnieres'a z Politechniki Federalnej w Lozannie (Ecole Polytechnique Federal de Lausanne, EPFL). Tam też, w Medical Photonics Group, została wykonana spora część prac doświadczalnych będących podstawą rozprawy doktorskiej.

W r. 2007 dr Nowak-Śliwińska podjęła pracę na EPFL jako "post-doctoral scientist", w tej samej grupie badawczej, w której powstała część jej rozprawy doktorskiej. Wtedy też nawiązała współpracę naukową z innymi grupami badawczymi w Szwajcarii i innych krajach. Następnie, jako "senior scientist", odbyła roczny staż naukowy w Centrum Medycznym Uniwersytetu w Amsterdamie (VU), w Holandii, w Pracowni Angiogenezy na Wydziale Onkologii Medycznej. W latach 2009-2010 dr Nowak-Śliwińska uczestniczyła w podyplomowych studiach w zakresie „Advanced studies in management of biotech. & pharma ventures”, prowadzonych wspólnie przez Uniwersytet w Lozannie i EPFL. W dalszych latach realizowała projekty badawcze w Szpitalu Uniwersyteckim w Lozannie oraz w Instytucie Nauk Chemicznych i Inżynierii EPFL, gdzie pozostaje aktualnie zatrudniona. Dr Nowak-Śliwińska odbyła szereg krótkoterminowych zagranicznych staży naukowych, m.in. w European School for Advanced Studies in Ophthalmology (Lizbona, Portugalia), Research Center in Growth and Signaling (Paryż, Francja), czy też na Uniwersytecie Kalifornijskim (UCLA, Los Angeles, USA). W r. 2013 dr Nowak-Śliwińska została wyróżniona

prestżowym stypendium UE w ramach programu Marie Curie Intra-European Fellowships for Career Development (FP-PEOPLE-2013-IEF).

Ocena rozprawy habilitacyjnej

Rozprawa habilitacyjna dr Nowak-Śliwińskiej składa się z ośmiu głównych rozdziałów (załączniki 1-8), wśród których kilka napisanych jest w języku angielskim. W skład rozprawy wchodzi m.in.: Autoreferat, Wykaz prac naukowych, Informacje dodatkowe, Teksty publikacji tworzących rozprawę habilitacyjną oraz Oświadczenia współautorów publikacji dot. ich wkładu w powstanie tych publikacji.

Przedstawiona do recenzji rozprawa habilitacyjna pt. "Celowane terapie naczyniowe w schorzeniach opartych na zaburzeniach neowaskularnych" powstała na podstawie wyników opublikowanych w sześciu oryginalnych prac eksperymentalnych oraz dwóch prac przeglądowych. Rozprawa nie zawiera wyników dotychczas nieopublikowanych. Prace te tworzą cykl pod zaproponowanym przez Autorkę rozprawy wspólnym tytułem "Celowane terapie naczyniowe w schorzeniach z zaburzeniami neowaskularyzacji". We wszystkich tych publikacjach dr Nowak-Śliwińska jest wiodącym autorem, tj. autorem pierwszym lub ostatnim, i w każdym przypadku autorem korespondencyjnym. Publikacje doświadczalne ukazały się w specjalistycznych prestiżowych czasopismach naukowych, z wysokim współczynnikiem IF, wynoszącym od 2,4 do 6,2. Również prace przeglądowe ukazały się w wysoko notowanych czasopismach, z IF powyżej 9. Łączna wartość współczynnika IF tych prac wynosi 45,56 (320 pkt wg listy MNiSW). Czasopisma te (*Angiogenesis*, *J. Med. Chem.*, *J. Cell. Mol. Med.*, *Biochim. Biophys. Acta*, *Rev. Cancer* czy *Prog. Ret. Eye Res.*) bez wątpienia należą do najważniejszych w dziedzinie badań będącej domeną dr Nowak-Śliwińskiej.

Wkład Autorki w powstanie większości tych prac oszacowany jest w granicach od 75%- 80%. Potwierdzone to jest odpowiednimi oświadczeniami współautorów tych publikacji, zamieszczonymi w rozprawie jako załącznik 7. O wyróżniającej się wysokiej jakości publikacji dr Nowak-Śliwińskiej świadczy fakt uzyskania przez nią w r. 2012 nagrody od Amerykańskiego Towarzystwa Chemicznego (ACS), wydawcę czasopisma *J. Med. Chem.*, w uznaniu za "często cytowany artykuł" opublikowany w tym czasopiśmie. Innym wyróżnieniem było dwukrotne, w l. 2012 i 2014, wytypowanie ilustracji pochodzących z publikacji dr Nowak-Śliwińskiej do umieszczenia na okładkach czasopisma *Angiogenesis*.

Akcentem przewodnim rozprawy, nakreślonym przez Autorkę, są "celowane terapie naczyniowe w schorzeniach z zaburzeniami neowaskularyzacji", a w/w cykl ośmiu publikacji tematycznie doskonale współgra z tą tematyką i dziedziną zainteresowań dr Nowak-Śliwińskiej. Od początku jej pracy naukowej są to zagadnienia związane ze skutecznością oraz ograniczeniami terapii fotodynamicznej nowotworów. W samej rozprawie habilitacyjnej Autorka skupia się na badaniach procesu tworzenia naczyń, w szczególności w kontekście potencjalnego wykorzystania inhibitorów angiogenezy w skojarzonej z PDT terapii przeciwnowotworowej. Pierwszym etapem badań było opracowanie zwierzęcego modelu, umożliwiającego prowadzenie wyżej wspomnianych badań w prostym układzie modelowym. Oryginalnie dostosowany model unaczynienia błony kosmówkowo-omoczniowej embrionu kurczaka (CAM) okazał się bardzo przydatny, jak pokazują to późniejsze wyniki i chęć nawiązania współpracy zadeklarowana przez kilka grup badawczych. Wykorzystanie tego modelu, jak też współpraca, zaowocowały wieloma interesującymi wynikami. W pierwszej kolejności umożliwił on opracowanie metody obrazowania unaczynienia CAM techniką angiografii fluorescencyjnej. Zostało to następnie wykorzystane w uzyskaniu pełniejszego opisu procesów uszkodzenia i odtwarzania naczyń krwionośnych w tkance poddanej terapii fotodynamicznej. W model tym doskonale ukazano zmiany w morfologii naczyń oraz indukcję angiogenezy po zastosowaniu PDT.

Kolejnym etapem były badania nad określeniem korelacji pomiędzy skutecznością przeciwnowotworową chemioterapeutyków będących organometalicznymi połączeniami Ru(II) a ich właściwościami anty-angiogennymi. Związki te, w których ligandem rutenu(II) są fosforopochodne adamantanu (zw. RAPTA), zsyntezowane w grupie Prof. Dyson'a, stanowią alternatywę nadal powszechnie stosowanych chemioterapeutyków z grupy pochodnych *cis*-platyny. Najważniejszym wynikiem tych prac było wykazanie specyficzności w hamowaniu rozwoju naczyń przez te związki, poprzez indukcję apoptozy komórek śródbłonkowych. Wyniki te, jako bardzo istotne (pierwsze doniesienie nt anty-angiogennych właściwości zw. RAPTA i pochodnych), zostały z wielkim zainteresowaniem przyjęte przez środowisko naukowe (wyróżnienie publikacji przez ACS w 2012 r.).

Model CAM został następnie wykorzystany w próbach podwyższenia skuteczności PDT w leczeniu związanego z wiekiem zwyrodnienia plamki żółtej oka (AMD), poprzez skojarzenie efektu fotodynamicznego z inhibicją enzymu kinazy tyrozynowej w celu ograniczenia lub zablokowania patologicznych naczyń w obrębie siatkówki oka. Zastosowano

szereg inhibitorów w/w kinazy, w tym sunitynab, erlotynib i sorafenib. Ten ostatni inhibitor wykazał najsilniejsze działanie w połączeniu z PDT.

Kolejne badania dotyczyły określenia skuteczności tych i innych inhibitorów (aksytynib) kinazy tyrozynowej w podwyższeniu efektywności stosowania PDT w leczeniu niektórych nowotworów ludzkich (guzów): złośliwego nowotworu jajnika i złośliwego nowotworu jelita grubego. Inhibitor kinazy tyrozynowej aksytynib w połączeniu z terapią fotodynamiczną wykazał najwyższą skuteczność hamowania wzrostu obu rodzajów guzów. Wykazano przy tym brak wystąpienia tzw. normalizacji naczyń po tym rodzaju skojarzonej terapii. Hamowanie wzrostu nowotworów powodowane było więc przede wszystkim inhibicją angiogenezy.

Następnym etapem pracy badawczej była próba podwyższenia efektywności terapii fotodynamicznej ukierunkowanej na uszkodzenia ablacyjne naczyń limfatycznych. Układem modelowym w tych badaniach była skóra myszy BALB/c, natomiast werteporfina (wizudyna) użyta była jako fotosensybilizator powodujący ablację naczyń limfatycznych w naświetlonej tkance. Wykazano, że już stosunkowo niskie dawki fotosensybilizatora wywołują specyficzną ablację naczyń limfatycznych w skórze myszy a kinetyka odbudowy naczyń może być kontrolowana poprzez dobór dawki światła. Wyższe dawki fotosensybilizatora prowadzą zaś do jednoczesnego zamykania naczyń limfatycznych i krwionośnych. Ponadto, udało się ustalić również mechanizm odbudowy systemu limfatycznego uszkodzonego podczas stosowania PDT. Regeneracja naczyń limfatycznych zachodzi poprzez rzadko spotykany mechanizm epimorficzny, a nie jak w większości przypadków u ssaków, na drodze limfangiogenezy.

Dalsze dwie publikacje wchodzące w skład rozprawy habilitacyjnej dr Nowak-Śliwińskiej to prace przeglądowe, które ukazały się w dwóch prestiżowych czasopismach w 2013 r. i 2014 r. Jedna z nich napisana została na zaproszenie redaktora czasopisma *Progress in Retinal and Eye Research*. Tytuły tych publikacji ("Angiogenesis inhibition for improvement of photodynamic therapy; the revival of a promising idea" oraz "Photodynamic therapy for polyploidal choroidal vasculopathy") wskazują na ścisłe powiązanie z całościową tematyką rozprawy habilitacyjnej. Pierwsza z tych prac stanowi podsumowanie aktualnego stanu wiedzy nt wykorzystania skojarzonych terapii fotodynamicznej i anty-angiogennej w leczeniu różnego typu nowotworów. Opisano w niej głównie wyniki badań przedklinicznych, w których stosowano szereg inhibitorów angiogenezy.

Druga praca przeglądowa poświęcona jest znaczeniu terapii fotodynamicznej w skutecznym leczeniu tzw. wysiękowego zwyrodnienia plamki żółtej, będącego formą AMD. Omówiono w niej możliwość łączenia PDT ze stosowaniem innych leków, np. inhibitorów anty-angiogennych i zw. przeciwzapalnych. Praca odnosi się również do wyników badań klinicznych.

Ocena dorobku naukowego

Dr Nowak-Śliwińska jest autorką 28 publikacji, w tym 23 prac oryginalnych, 4 artykułów przeglądowych, jednej monografii i dwóch rozdziałów książek. Ponadto, jest ona współtwórcą dwóch patentów międzynarodowych. W swoim dorobku posiada ona także bardzo liczne wystąpienia konferencyjne, w tym 12 wykładów wygłoszonych na zaproszenie, 10 sesyjnych wykładów oraz kilkadziesiąt prezentacji posterowych. Całkowita liczba cytowań tych publikacji wynosi obecnie ok. 320 (w tym 255 bez autocytowań). Dorobek publikacyjny do tej pory osiągnął wartość tzw. indeksu Hirscha równą 9. Większość publikacji dr Nowak-Śliwińskiej ukazała się w renomowanych czasopismach naukowych, o wysokim współczynniku oddziaływania. Do nich należą m. in. *Oncogene*, *Clin. Cancer Res.*, *Chem. Sci.*, *Cell Mol. Life Sci.*, oraz *ACS Chem. Biol.*

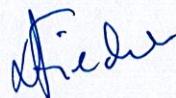
Ocena dorobku dydaktycznego i organizacyjnego

Pewne doświadczenie dydaktyczne zdobyła dr Nowak-Śliwińska w ramach prowadzenia obowiązkowych zajęć przez doktorantów na Wydziale Chemii UJ. Były to zajęcia laboratoryjne z podstaw chemii oraz zajęcia seminaryjne z chemii nieorganicznej i podstaw informatyki dla studentów chemii. Późniejszy dorobek dydaktyczny dr Nowak-Śliwińskiej jest raczej niewielki, z uwagi na fakt, że nie posiada ona uprawnień do prowadzenia zajęć dydaktycznych w jej obecnym miejscu zatrudnienia (EPFL). Nie budzi to jednakże zastrzeżeń, ponieważ dr Nowak-Śliwińska posiada stały kontakt ze studentami oraz doktorantami, będąc kopromotorem prac magisterskich i sprawując opiekę naukową nad studentami. W rozprawie zamieszczono listę nazwisk studentów i projektów realizowanych przy jej współudziale, obejmującą 9 projektów magisterskich i 5 projektów doktoranckich. Ponadto, dr Nowak-Śliwińska jest współorganizatorką warsztatów praktycznych dla nauczycieli i pracowników naukowych. Były to kursy organizowane m.in. przez Pracownię Angiogenezy (VU, Amsterdam) i Harvard School of Engineering and Applied Sciences (Boston, USA).

Dr Nowak-Śliwińska jest również aktywna na polu organizacyjnym, biorąc udział w przygotowaniu imprez dydaktycznych i spotkań naukowych. Najważniejsze z nich to udział w organizacji 11-go zjazdu European Society for Photobiology w r. 2011, oraz 17-go i 18-go zjazdu American Society for Photobiology w l. 2012 i 2014. We wszystkich tych zjazdach dr Nowak-Śliwińska przewodniczyła sesjom naukowym. Dr Nowak-Śliwińska pełni także funkcje w radach naukowych kilku czasopism: *Angiogenesis*, *Clinical Cancer Drugs* i *Research and Clinical Medicine*. Jest też członkiem naukowej rady European Society for Photobiology.

Podsumowanie i Wniosek Końcowy

W podsumowaniu chciałbym podkreślić świetny dorobek naukowy dr Nowak-Śliwińskiej, którego wyrazem są liczne publikacje w bardzo dobrych czasopismach naukowych. Bardzo wysoko oceniam również dokonania Nowak-Śliwińskiej, opublikowane w pracach składających się na recenzowaną rozprawę habilitacyjną. Godny podkreślenia jest także istotny fakt, iż we wszystkich liczących się publikacjach dr Nowak-Śliwińska jest autorem korespondencyjnym. Dorobek dydaktyczny i organizacyjny Pani dr Nowak-Śliwińskiej także nie budzi najmniejszych zastrzeżeń. Wszystko to daje całościowy obraz Pani dr Nowak-Śliwińskiej jako bardzo dojrzałego i samodzielnego naukowca formatu międzynarodowego, już posiadającego niemały i liczący się dorobek naukowy, której kariera naukowa nabiera rozmachu. Przy okazji należy podkreślić i docenić to, że nie odbywa się to kosztem rozwoju rodziny dr Nowak-Śliwińskiej. Nie mam więc najmniejszych wątpliwości, że rozprawa oraz dorobek naukowy p. dr Patrycji Nowak-Śliwińskiej spełnia wszelkie, naukowe i formalne, wymogi i kryteria rozprawy habilitacyjnej, i dlatego też bez najmniejszych zastrzeżeń stawiam wniosek do Wysokiej Rady o dopuszczenie dr Nowak-Śliwińskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego. Biorąc pod uwagę cenne wyniki uzyskane przez Kandydatkę, oraz jej bogaty dorobek naukowy, wnoszę o wyróżnienie rozprawy habilitacyjnej.



dr hab. Leszek Fiedor, prof. UJ
Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii
Gronostajowa 7, 30-387 Kraków
tel.: +48-12-6646358
fax: +48-12-6646902
Email: leszek.fiedor@uj.edu.pl