

**Opinia w sprawie nadania
stopnia doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki farmaceutyczne
Dr n. farm. Natalii Lisiak**

Natalia Magdalena Lisiak urodziła się 31 sierpnia 1983 r. w Kościanie. W 2007 roku, po ukończeniu studiów na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, otrzymała tytuł zawodowy magistra analityki medycznej oraz podjęła pracę na stanowisku asystenta w Zakładzie Chemii Klinicznej (później – Katedrze i Zakładzie Chemii Klinicznej i Diagnostyki Molekularnej) macierzystej uczelni. W kolejnym roku uzyskała prawo wykonywania zawodu diagnosty laboratoryjnego.

W 2013 roku, na podstawie rozprawy „Badanie mechanizmu działania pochodnych kwasu oleandrowego w komórkach raka piersi”, uzyskała z wyróżnieniem stopień doktora nauk farmaceutycznych. W roku 2014 awansowała na stanowisko adiunkta, które zajmuje do chwili obecnej.

Wykształcenie Kandydatki uzupełniają staże w instytucjach naukowych: pobyt związany z wykonaniem części eksperymentalnej pracy magisterskiej w ramach grantu German Aid nr 107748 w Humangenetik Institut, Christian Albrechts Universität, Kilonia, Niemcy (1.03-1.08.2007 r.), staż naukowo-szkoleniowy w ramach Szkoły Letniej z Biologii Molekularnej w Instytucie Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu (30.06-04.07.2008) oraz zrealizowany po uzyskaniu stopnia doktora staż naukowy w Zakładzie Nauk Podstawowych Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (06-10.03.2023).

Działalność naukowa

Według wykazu przygotowanego przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, po wyłączeniu prac składających się na osiągnięcie naukowe przedstawione w postępowaniu habilitacyjnym, dorobek Kandydatki stanowi 14 oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych, które ukazały się w czasopiśmie z Listy Filadelfijskiej, o łącznej wartości *Impact Factor* 41,476 (797 punktów KBN/MEiN). Dodatkowo jest autorką 7



prac poglądowych, z których 6 ukazało się w czasopismach z Listy Filadelfijskiej (łącznie IF=24,23). Liczba cytowań tych publikacji, z wyłączeniem autocytowań, według bazy Web of Science na dzień 21 kwietnia 2023 roku wynosi 863, zaś indeks Hirscha – 11. Dorobek ten uzupełnia autorstwo 3 rozdziałów w podręcznikach krajowych.

Dr Lisiak już podczas studiów wykazywała ponadprzeciętną aktywność naukową. Badania stanowiące przedmiot Jej pracy magisterskiej pt. „Detekcja i charakteryzacja chromosomalnych złamań punktowych wpływających na *IGH* locus w chłoniaku Hodgkina za pomocą immunofluorescencji i cytogenetyki interfazowej (technika FICTION)” realizowała w Institut für Humangenetik Christian Albrechts Universität w Kilonii oraz w Zakładzie Chemii Klinicznej Katedry Biochemii Farmaceutycznej UMP, pod kierunkiem prof. Reinera Sieberta i prof. dr hab. Marii Rybczyńskiej. Po rozpoczęciu pracy zawodowej Kandydatka uczestniczyła w badaniach dotyczących oceny aktywności biologicznej (głównie przeciwnowotworowej) różnych związków pochodzenia naturalnego oraz syntetycznego. Badania te dotyczyły m. in. aktywności produktów oksydacji papaweryny i zapotyiny (realizowane we współpracy z Katedrą i Zakładem Botaniki UMP). Inne obszary zainteresowań Kandydatki to częstość występowania polimorfizmów genu *ABCB1* u polskich chorych na raka piersi oraz znaczenie telomerazy w kancerogenezie. Te poszukiwania naukowe znalazły odzwierciedlenie w rozprawie doktorskiej Kandydatki, w której w modelu *in vitro* z użyciem komórek raka piersi MCF7 i MDA-MB-231 oceniła cytotoksyczność, wpływ na cykl komórkowy, autofagię i migrację komórkową kwasu oleanolowego i jego czterech syntetycznych pochodnych. Rozprawa doktorska Kandydatki została wyróżniona, zaś wyniki przedstawione w dwóch publikacjach zamieszczonych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym (*Chemico-Biological Interactions* i *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*) oraz na kongresie *European Association for Cancer Research* w 2012 roku.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych Kandydatka kontynuowała badania nad aktywnością biologiczną związków, ze szczególnym uwzględnieniem ich właściwości przeciwnowotworowych. We współpracy z Katedrą Toksykologii UMP prowadziła badania nad grupą związków należących do benzanilidów i tiobenzanilidów, zaś z Zakładem Botaniki macierzystej uczelni - nad kolejnymi grupami związków naturalnych – kwasu 3-O-acetyllauritolowego (3-O-AAA), wyizolowanego z rosziczki łyżeczkowatej (*Drosera spatulata*), kwasu rozmarynowego (RA) oraz 4'-O- β -glukopiranozydu kwasu rozmarynowego (RAG4'), wyizolowanych z biomasy produkowanej za pomocą technik biotechnologicznych stosowanych w hodowli roślin różnych gatunków mikołajka (*Eryngium*). Kandydatka kontynuowała także udział w projektach realizowanych w Zakładzie Chemii Klinicznej UMP pod przewodnictwem Prof. Błażeja Rubisia, dotyczących roli telomerazy w procesie nowotworzenia i jej znaczenia w diagnostyce zaawansowania raka piersi.

Kolejnym istotnym obszarem zainteresowań naukowych Dr Lisiak są metody analizy procesu autofagii oraz znaczenie tego zjawiska w mechanizmie rozwoju choroby nowotworowej.

Uznaniem osiągnięć Dr Lisiak w tej dziedzinie było niewątpliwie zaproszenie Jej do grona współautorów 4. wydania przewodnika po autofagii, opublikowanego na łamach prestiżowego czasopisma poświęconego temu zagadnieniu – *Autophagy*.

Na uwagę zasługują też badania Kandydatki nad mammaglobiną A – białkiem, którego nadekspresja występuje w około 80% przypadków złośliwych nowotworów piersi, a które uznawane jest za potencjalnie wartościowe narzędzie diagnostyczne, czynnik rokowniczy i predykcyjny oraz cel terapeutyczny.

Kandydatka bierze aktywny udział w projektach naukowych finansowanych w drodze konkursów. Przed uzyskaniem stopnia doktora była wykonawcą projektu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego nr 1149/B/P01/2008/34 oraz kierownikiem projektu w ramach programu PRELUDIUM (nr 2011/01/N/NZ4/03433). Po uzyskaniu stopnia doktora była kierownikiem dwóch projektów finansowanych przez UMP w ramach środków przyznanych na realizację badań dla młodych naukowców (502-14-03318432-09182 i 502-14-03318432-09182), wykonawcą w projekcie Narodowego Centrum Nauki (2016/21/B/NZ7/01079) i pracy realizowanej w ramach działalności statutowej swojej Katedry, a także wykonywała z ramienia UMP badania zlecone w projektach 2015/17/B/ST4/03627 i NCN 2015/17/B/NZ9/01535. Obecnie jest wykonawcą w ramach finansowanego przez NCN projektu „Nowe strategie w leczeniu glejaka wielopostaciowego oparte o zoptymalizowane, celowane kombinacje wielolekowe” (2020/39/D/NZ7/00789).

Dr Lisiak jest też autorką wniosku patentowego P.441574 „Zastosowanie 37-merowej sondy oligonukleotydowej, reagującej na zmiany pH otoczenia, jako indykatora do monitorowania zmian w metabolizmie komórek nowotworowych w odpowiedzi na zastosowane terapie”.

Dorobek naukowy Kandydatki oceniam bardzo wysoko; spełnia on wszystkie wymogi potrzebne do uzyskania stopnia doktora habilitowanego.

Osiągnięcia naukowe

Dr Lisiak jako osiągnięcie naukowe przedstawiła cykl prac zatytułowany „Identyfikacja mechanizmów działania wybranych pochodnych triterpenoidów w różnych podtypach molekularnych raka piersi *in vitro*”.

Cykl ten tworzą 4 publikacje oryginalne oraz 1 praca poglądowa.

Lisiak Natalia, Totoń Ewa, Rybczyńska Maria. Autophagy as a potential therapeutic target in breast cancer treatment. *Curr. Cancer Drug Targets*, 2018, 18, 7, 629-639.

Romaniuk-Drapała Aleksandra*, **Lisiak Natalia***, Totoń Ewa, Matysiak Anita, Nawrot Joanna, Nowak Gerard, Kaczmarek Mariusz, Rybczyńska Maria, Rubiś Błażej. Proapoptotic and

proautophagic activity of 20-hydroxyecdysone in breast cancer cells in vitro. *Chem. Biol. Interact.* 2021, 342, 109479, 1-8. * równy udział

H3. Lisiak Natalia, Paszel-Jaworska Anna, Totoń Ewa, Rubiś Błażej, Pakuła Martyna, Bednarczyk-Cwynar Barbara, Zaprutko Lucjusz, Rybczyńska Maria. Semisynthetic oleanane triterpenoids inhibit migration and invasion of human breast cancer cells through downregulated expression of the *ITGB1/PTK2/PXN* pathway. *Chem. Biol. Interact.* 2017, 268, 136-147.

H4. Natalia Lisiak, Patrycja Dzikowska, Urszula Wisniewska, Mariusz Kaczmarek, Barbara Bednarczyk-Cwynar, Lucjusz Zaprutko, Błażej Rubis. Biological activity of oleanolic acid derivatives HIMOXOL and Br-HIMOLID in breast cancer cells is mediated by ER and EGFR. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 5099, 1-20.

H5. Lisiak Natalia Magdalena, Lewicka Izabela, Kaczmarek Mariusz, Kujawski Jacek, Bednarczyk-Cwynar Barbara, Zaprutko Lucjusz, Rubiś Błażej. Oleanolic acid's semisynthetic derivatives HIMOXOL and Br-HIMOLID show proautophagic potential and inhibit migration of HER2-positive breast cancer cells in vitro. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 11273, 1-20.

Badania były realizowane w ramach wewnątrzuczelnianej współpracy oraz finansowane ze środków macierzystej uczelni (prace statutowe, granty dla młodych naukowców) oraz źródeł zewnętrznych (grant PRELUDIUM Narodowego Centrum Nauki, w którym Dr Lisiak była kierownikiem). We wszystkich doniesieniach Kandydatka jest pierwszym lub równorzędnym autorem. Wszystkie artykuły ukazały się w języku angielskim w recenzowanych czasopismach z Listy Filadelfijskiej. Wartość IF publikacji oryginalnych wyniosła 20.9, zaś pracy pogładowej 2.7; łącznie: 23,6. Do wszystkich prac Habilitantka wniosła największy wkład (potwierdzony oświadczeniami współautorów).

Zgłoszony cykl prac ma spójny charakter; wszystkie prace oryginalne są wynikiem prowadzonych przez Habilitantkę eksperymentalnych badań nad aktywnością biologiczną pochodnych triterpenów z grupy ekdysteroidów oraz pochodnych kwasu oleanolowego w modelu *in vitro* w trzech molekularnych podtypach raka piersi: luminalnym (ER+/PR+/HER2,EGFR-) bazalnym (ER-/PR-/HER2-/EGFR+) i HER-2-dodatnim (ER-/PR-/HER2+/EGFR-) oraz w nienowotworowych komórkach gruczołu piersiowego. Aktywność badanych substancji Habilitantka badała na podstawie ich wpływu na procesy autofagii, apoptozy oraz migracji komórek nowotworowych.

W pierwszej z prac, mającej charakter pogładowy (Autophagy as a potential therapeutic target in breast cancer treatment. *Curr. Cancer Drug Targets*), Kandydatka przedstawiła obecny stan wiedzy na temat roli autofagii w rozwoju i progresji raka piersi oraz możliwości wykorzystania regulacji tego procesu jako ewentualnego celu terapeutycznego. Praca ta stanowi dobre

wprowadzenie do badań własnych Habilitantki, przedstawionych w pozostałych doniesieniach.

W drugiej pracy (Proapoptotic and proautophagic activity of 20-hydroxyecdysone in breast cancer cells in vitro. *Chem. Biol. Interact.*) Habilitantka przedstawiła wyniki eksperymentalnego badania oceniającego aktywność proapoptotyczną i proautofagiczną trzech triterpenoidów z grupy ekdysonów: 20-hydroksyekdysonu, ajugasteronu C i polipodyny B. Badania przeprowadzono na trzech liniach komórek raka piersi: dwóch o podtypie luminalnym (MCF7 i T-47D) oraz jednej o podtypie bazalnym (MDA-MB-231); kontrolę stanowiła linia nienowotworowych komórek gruczołu piersiowego (MCF-10A). Wyniki badań wykazały, że dwa spośród trzech badanych ekdysonów (20-hydroksyekdyson i ajugasteron) przejawiają istotną aktywność biologiczną we wszystkich badanych komórkach raka piersi, przy czym efekt przeciwnowotworowy jest bardziej swoisty w komórkach bez obecności receptorów steroidowych (ER/PR) i HER2. Interesującym spostrzeżeniem było także wykazanie, że mechanizm działania 20-HE zachodzi na drodze aktywacji ścieżki apoptozy oraz autofagii i uczestniczą w nim białka Bax/Bcl2/PARP/kaspaza-3 oraz mTOR/p62/LC3.

Pozostałe trzy prace dotyczyły przeciwnowotworowego działania kwasu oleanolowego i jego dwóch półsyntetycznych pochodnych: ester metylowy kwasu 3-hydroksyimino-11-oksoolean-12-en-28-owego (HIMOXOL) oraz 28→13 lakton kwasu 12 α -bromo-3-hydroksyiminoolean-28-owego (Br-HIMOLID) w różnych podtypach molekularnych raka piersi

W pracy „Semisynthetic oleanane triterpenoids inhibit migration and invasion of human breast cancer cells through downregulated expression of the ITGB1/PTK2/PXN pathway (*Chem. Biol. Interact.*) Habilitantka oceniła wpływ kwasu oleanolowego i jego pochodnych na proces migracji i naciekania komórek luminalnego i bazalnego raka piersi. Badania te wykazały znaczące działanie antyproliferacyjne wymienionych związków, przy czym było one większe w odniesieniu do pochodnych kwasu oleanolowego w porównaniu z macierzystym związkiem.

Pogłębieniem prac nad przeciwnowotworowym działaniem kwasu oleanolowego i jego dwóch wymienionych wyżej pochodnych były badania przedstawione w doniesieniu „Biological activity of oleanolic acid derivatives HIMOXOL and Br-HIMOLID in breast cancer cells is mediated by ER and EGFR” (*Int. J. Mol. Sci.*). W tej pracy Habilitantka oceniła udział estrogenów i szlaku ER oraz receptora EGFR w mechanizmie odpowiedzi na te substancje. W tym celu stworzono dwa eksperymentalne modele; w jednym z nich zablokowano farmakologicznie receptor estrogenowy (ER), a w drugim – receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Okazało się, że oba receptory mogą znacząco zmieniać odpowiedź komórek nowotworowych na badane triterpenoidy. Badania potwierdziły, że ER i EGFR mają istotny wpływ na kluczowe procesy komórkowe, takie jak proliferacja, apoptoza, autofagia i migracja oraz że mogą być celem terapii ukierunkowanych molekularnie z użyciem niektórych triterpenoidów.

Ewentualne wzmocnienie efektu tradycyjnych leków poprzez kojarzenie ich z tymi substancjami mogłoby poprawić wyniki leczenia.

Ostatnia z cyklu prac składających się na osiągnięcie naukowe (Oleanolic acid's semisynthetic derivatives HIMOXOL and Br-HIMOLID show proautophagic potential and inhibit migration of HER2-positive breast cancer cells in vitro. *Int. J. Mol. Sci.*) dotyczy efektu pochodnych kwasu oleanolowego (HIMOXOL i Br-HIMOLID) w HER2-dodatnim raku piersi. Habilitantka wykazała, że proautofagiczne i antymigracyjne działanie obu pochodnych kwasu oleanolowego dotyczy również tego podtypu raka piersi.

Wszystkie prace zawarte w cyklu habilitacyjnym przeszły proces recenzji, więc pominię ich szczegółową ocenę merytoryczną. Należy jednak podkreślić, że mają one dużą wartość poznawczą oraz potencjalne znaczenie aplikacyjne. Wszystkie prace cechują się dużą starannością w zaplanowaniu eksperymentów, doborze metod badawczych oraz poprawnością wnioskowania i interpretacji uzyskanych wyników. Wszystkie doniesienia cechuje nienaganny styl oraz jasność przekazu. Cechy te sprawiają, że osiągnięcie naukowe Dr Lisiak spełnia wszystkie wymogi przewodu habilitacyjnego.

Działalność dydaktyczna

Kandydatka od początku swojej kariery zawodowej jest zaangażowana w prowadzenie dydaktyki w Katedrze i Zakładzie Chemii Klinicznej i Diagnostyki Molekularnej UMP. Prowadzi wykłady, seminaria i ćwiczenia z zakresu biologii molekularnej, diagnostyki molekularnej, chemii klinicznej, diagnostyki izotopowej, biochemii klinicznej i biologii komórki w nauczaniu przeddyplomowym studentów kierunków analityka medyczna, biotechnologia medyczna i inżynieria farmaceutyczna. Była promotorem 14 prac magisterskich i 1 inżynierskiej, ponadto sześciokrotnie pełniła funkcję opiekuna w przygotowywaniu prac magisterskich. Sprawowała też opiekę naukową nad 20 stażystami specjalizacji z diagnostyki laboratoryjnej realizującymi staż z zakresu biologii molekularnej.

Działalność organizacyjna

Dr Lisiak w ramach zatrudnienia w Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, oprócz prowadzenia działalności zawodowej, podejmuje wiele dodatkowych obowiązków. W 2008 roku była członkinią Komitetu Organizacyjnego konferencji UMP *Molecular aspects of anticancer therapy*, a w 2023 roku – Komitetu Organizacyjnego i Naukowego komitetu organizacyjnego oraz komitetu naukowego konferencji XI wykłady otwarte z cyklu *Spotkania Młodych z Nauką w Poznaniu*. W latach 2016-2021 była opiekunką kierunku „Analityka medyczna”, w latach 2018-2023 pełniła funkcję członkini Komisji ds.

Nostryfikacji Dyplomów na Wydziale Farmaceutycznym UMP, a w latach 2018-2023 była członkinią komisji Rekrutacyjnej na tym wydziale. Była także recenzentką i członkinią Jury podczas Wydziałowego Konkursu Prac Magisterskich UMP 2018 i 2022 r.) oraz recenzowała wnioski projektowe przygotowywane przez Studenckie Towarzystwa Naukowe macierzystej uczelni. Ponadto w 2018 roku uczestniczyła w przygotowaniach do utworzenia Zakładu Inżynierii Genetycznej UMP, zarówno w zakresie przygotowania dokumentacji, jak i pomieszczeń dla nowej jednostki.

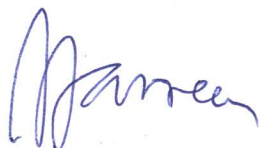
Dr Lisiak jest od 2008 roku członkiem dwóch organizacji: Polskiego Towarzystwa Biochemicznego oraz Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych.

Kandydatka brała też udział w wydarzeniach popularyzujących naukę – prowadziła warsztaty podczas prowadzonych przez UMP akcji „Co licealista wie o laboratorium?” (2019) i konferencji „Spotkania Młodych z Nauką” (2023).

Dr Natalia Lisiak była recenzentką artykułów naukowych w czasopismach z listy JCR: *Acta Biochimica Polonica*, *Biomedicines*, *Chemico-Biological Interactions*, *Histology & Histopathology*, *World Journal of Surgical Oncology*, *Pharmaceutical Biology*, *Artificial Cells* oraz *Nanomedicines and Biotechnology*.

Podsumowanie

Osiągnięcie naukowe przedstawione przez Dr Natalię Lisiak, a także Jej dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny oceniam bardzo wysoko. Spełniają one z nawiązką kryteria stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego zgodnie z art. 219 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2021 r. poz. 478). Tym samym wnoszę o dalsze procedowanie w celu nadania Kandydatce stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne oraz o naukowe wyróżnienie rozprawy.



Prof. dr hab. Jacek Jassem

Gdańsk, 20 grudnia 2023 r.