

Prof. dr hab. Anna Kiss
Katedra i Zakład Biologii Farmaceutycznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Warszawa, dnia 08 listopada 2023 r.

Recenzja w postępowaniu habilitacyjnym
Pani doktor n. farm. Elżbiety Studzińskiej-Sroki

1. Przebieg edukacji i kariery zawodowej

Pani doktor Elżbieta Studzińska-Sroka ukończyła studia na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, uzyskując w 2008 r. tytuł zawodowy magistra. W tym samym roku uzyskała prawo wykonywania zawodu farmaceuty, nadane przez Wielkopolską Okręgową Radę Aptekarską w Poznaniu. Po studiach w latach 2008-2013, Habilitantka odbyła studia doktoranckie w Katedrze i Zakładzie Farmakognozji, Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, i w 2013 r. obroniła pracę doktorską pt.: „Porosty jako źródło związków aktywnych biologicznie”, której promotorką była dr hab. Wiesława-Bylka, prof. UM i tym samym uzyskała stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych. W latach 2012-2015 pracowała na stanowisku inżynierjiotechnicznym w Katedrze i Zakładzie Farmakognozji, Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Od roku 2015 do chwili obecnej w tej samej jednostce pracuje na stanowisku adiunkta.

2. Ocena dorobku naukowego

W ocenie dorobku naukowego Habilitantki należy podkreślić, iż jej dorobek zarówno przed jako i po doktoracie, jest tematycznie w dużej mierze związany z badaniami porostów, zarówno od strony składu chemicznego jak i od strony aktywności biologicznej ekstraktów oraz jednorodnych związków.

Jak wspomniano powyżej, Habilitantka już przed uzyskaniem stopnia doktora, była związana z badaniem porostów. Jej praca magisterka, wykonywana w ramach stypendium Socrates-Erasmus na Université de Rennes, Laboratoire de Pharmacognosie et Mycologie, dotyczyła badań fitochemicznych i aktywności biologicznej związków z porostu *Diploicia canescens* i została opublikowana w renomowanym czasopiśmie Journal of Natural Products. Na studiach doktoranckich, kontynuowała badania nad rodzimymi gatunkami porostów, które

[Wpisz tutaj]

AKISS

stanowiły podstawę doktoratu: „Porosty jako źródło związków aktywnych biologicznie” jak i pozwoliły Habilitantce na izolację bardzo ciekawych związków z grupy m.in. depsydonów i depsydonów, które były następnie szeroko badane na różnych modelach biologicznych i pozwoliły na sformułowanie celi prac badawczych stanowiących cykl habilitacyjny. W tym okresie Pani Elżbieta Studzińska-Sroka, publikowała głównie artykuły przeglądowe o zasięgu krajowym.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych, Pani Elżbieta Studzińska-Sroka zaczęła rozwijać współpracę naukowe zarówno w ramach uczelni macierzystej, jak i z różnymi ośrodkami krajowymi, w celu poszerzenia panelu badań biologicznych dla wyciągów (*Cladonia uncialis* i *Hypogymnia physodes*), a zwłaszcza dla związków izolowanych z porostów (kwas fizodowy, kwas (-)-usninowy, kwas skwamatowy, kwas salazynowy, kwas lekanorowy, atranorynę, i kwas kaperatowy). W tym czasie zwiększył się też znacząco dorobek publikacyjny Kandydatki. Do ważniejszych publikacji z tej tematyki (2. pierwsze prace stanowią opublikowane wyniki pracy doktorskiej), a nie wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego można wymienić następujące prace:

- 1) Studzińska-Sroka Elżbieta et al. *In vitro* antimicrobial activity of extracts and compounds isolated from *Cladonia uncialis*. Nat. Prod. Res., 2015, 29(24), 2302-2307.
- 2) Studzińska-Sroka Elżbieta et al. Cytotoxic activity of physodic acid and acetone extract from *Hypogymnia physodes* against breast cancer cell lines. Pharm. Biol., 2016, 54(11), 2480-2485.
- 3) Paluszczak Jarosław et al. Lichen-derived caperatic acid and physodic acid inhibit Wnt signaling in colorectal cancer cells. Mol. Cell. Biochem., 2018, 441(1-2), 109-124.
- 4) Papierska Katarzyna et al. Lichen-derived depsides and depsidones modulate the Nrf2, NF-κB and STAT3 signaling pathways in colorectal cancer cells. Molecules, 2021, 26(16), 4787
- 5) Galanty Agnieszka et al. (+)-Usnic acid as a promising candidate for a safe and stable topical photoprotective agent. Molecules, 2021, 26(17), 5224
- 6) Majchrzak-Celińska et al. Lichen secondary metabolites inhibit the Wnt/-catenin pathway in glioblastoma cells and improve the anticancer effects of temozolomide. Cells, 2022, 11(7), 1084

AKISS

Generalnie okres po uzyskaniu stopnia doktora cechuje typowa aktywność pracownika badawczo-dydaktycznego. W tym okresie, Habilitantka brała udział w licznych konferencjach, głównie krajowych (29) i międzynarodowych (4), w tym miała trzy wystąpienie ustne (konferencje krajowe). W latach 2013 – 2016 Habilitantka była kierownikiem projektu finansowanego przez NCN: „Profil fitochemiczny i wpływ wyciągów z kwiatów *Aesculus hippocastanum* i *Centaurea cyanus* oraz z ziela *Galinsoga parviflora* na komórki śródbłonna naczyniowego i fibroblasty skórne w kontekście gojenia się ran” (2013 – 2016). Projekt realizowała we współpracy z Katedrą i Zakładem Patofizjologii UMP. Celem projektu było określenie profilu fitochemicznego wyciągów z kwiatów *Aesculus hippocastanum* i *Centaurea cyanus* oraz z ziela *Galinsoga parviflora*, ocena ich potencjału antyoksydacyjnego i aktywności przeciwbakteryjnej oraz określenie wpływu na proliferację i migrację fibroblastów i komórek śródbłonna naczyniowego, w kontekście wykorzystania m.in. w gojeniu się ran. Pozostałe finansowanie prac naukowych Habilitantki było uzyskiwane ze środków naukowych jej macierzystej uczelni.

Habilitantka była także na dwóch stażach naukowym krótkoterminowym (do 2 tygodni) w kraju i za granicą oraz na stażu naukowym długoterminowym: 09.2006 – 06.2007 - Stypendium SOCRATES-ERASMUS, Université de Rennes 1, Francja; staż w Laboratoire de Pharmacognosie et Mycologie Université de Rennes.

Przechodząc do oceny liczbowej całego dorobku publikacyjnego, Habilitantka w swoim dorobku opublikowała 25 prac doświadczalnych (w tym 3 prace wchodzące w cykl) oraz aż 35 prac przeglądowych (w tym 3 prace wchodzące w cykl) oraz jeden rozdział w książce „Aktywność immunostymulująca porostów” (Olsztyn : EDYCJA, 2009). Z tym, że jeśli chodzi o prace przeglądowe, to tylko 5 (w tym 2 prace wchodzące w cykl), były opublikowane w czasopiśmie posiadających Impact Factor.

Sumaryczna ocena całego dorobku Kandydatki wynosi 60 prac o łącznym współczynniku oddziaływania $IF = 68,653$ (nie podaję sumarycznych punktów MNIŚW, gdyż zmiany punktacji uniemożliwiają przeprowadzenie analizy porównawczej). Dorobek ten należy ocenić jako bardzo dobry, habilitantka niewątpliwie jest specjalistką w badaniu składu i aktywności biologicznej porostów.

Alkiss

Całkowita liczba cytowań według bazy Web of Science All Databases wynosi ponad 550 (bez autocytowań), a index Hirsha 12. Co należy uznać za wynik bardzo dobry, a nawet świetny na tym etapie rozwoju kariery naukowej.

Generalnie, działalność naukowa habilitantki po doktoracie (jak i przed) ma charakter bardzo spójny i jest związana z identyfikacją, izolacją i aktywnością biologiczną szeregu związków z grupy depsydonów i depsydonów i innych związków porostowych.

3. Ocena osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę ubiegania się w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Osiągnięcie naukowe „Porosty z rodziny Parmeliaceae i Cladoniaceae oraz ich metabolity jako źródło substancji o plejotropowej aktywności biologicznej w ośrodkowym układzie nerwowym” będące podstawą rozprawy habilitacyjnej, stanowi tematycznie powiązany cykl 3 prac oryginalnych i 3 prac przeglądowych. Prace zostały opublikowane w latach 2018-2022, w różnych czasopismach naukowych: *Herba Polonica* (1), *Journal of Herbal Medicine* (1), *Journal of Ethnopharmacology* (1), *Cancer* (1), *Pharmaceuticals* (1), *Antioxidants* (1). Wszystkie prace doświadczalne zostały opublikowane w czasopismach należących do tego samego wydawcy MDPI. Łączny współczynnik oddziaływania wymienionego cyklu prac wynosi 26,881, a łączna punktacja MNiSW- 564. Zatem, średni IF cyklu wynosi ~4,5, co jest wynikiem bardzo dobrym. Warto też podkreślić opublikowanie świetnej pracy przeglądowej w *Journal of Ethnopharmacology* (IF= 5,195).

Pozostając przy ocenie formalnej, znaczący wkład naukowy Habilitantki w powyższe prace nie budzi wątpliwości, gdyż w 5 artykułach jest pierwszym autorem, w 1 artykule drugim autorem, a we wszystkich korespondencyjnym. Jednak dla porządku trzeba nadmienić, iż w deklaracji wkładu Habilitantki, był on zarówno merytoryczny (koncepcja badań i analiza wyników badań) jak i polegał na wykonaniu części doświadczeń (części fitochemicznych: wykonanie wyciągów czy oznaczenie sumy polifenoli i biologicznych jak np. oznaczenie aktywności hamującej hialuronidazę, hamującej acetylocholinesterazę, butyrylocholinesterazę, aktywności antyoksydacyjnej, chelatowanie jonów żelaza i miedzi, a także analiz przenikalności metodą PAMPA-BBB).

AKi's

Cały cykl jest niewątpliwie powiązany tematycznie, ale jako recenzentka mam kilka uwag krytycznych. Trzy prace przeglądowe wchodzące w skład cyklu są bardzo dobrej jakości, zwłaszcza prace H1 i H2 przeczytałam z dużym zainteresowaniem. Jednakże, nie mają one ścisłego związku z tradycyjnym lub potencjalnym, wynikającym z badań, działaniem porostów lub związków porostowych na szeroko rozumiane schorzenia OUN. W pracy przeglądowej H1, Habilitantka wskazała na bardzo ciekawe i potencjalnie silne działanie przeciwzapalne kwasów difraktowego, barbatowego, i lobarowego jako silnych inhibitorów LOX, kwasów perlatoidowego, oliwatorowego, imbrykarowego i fyzodowego jako silnych inhibitorów mikrosomalnej syntazy prostaglandyny E-1 (mPGES-1), a kwasu usninowego jako związku hamującego wydzielanie cytokin ze stymulowanych makrofagów. Oczywiście, związki przenikające barierę krew-mózg i działające p/zapalnie mogą mieć znaczenia w chorobach neurodegeneracyjnych OUN, ale Habilitantka do badań własnych wytypowała tylko kwas fyzodowy i usninowy. W świetnej pracy przeglądowej H2, autorzy skupili się głównie na działaniu przeciwdrobnoustrojowym rodzaju *Usnea* sp. i jego składników chemicznych (zwłaszcza kwasie usninowym). Rzeczywiście rozdział o działaniu cytotoksycznym, wyciągów i związków mógł być przyczynkiem do badań nad hamowaniem proliferacji komórek nowotworowych glejaka, jak dotąd praktycznie nie prowadzonych. Trzecia praca przeglądowa H3 dotyczyła porostu *Hypogymnia physodes* i jego właściwości farmakologicznych, wskazujących na jego potencjalne właściwości cytotoksyczne. I rzeczywiście ta praca przeglądowa była wprowadzeniem do pracy doświadczalnej H4:

Podsumowując, prace H1-H3, w pewnym stopniu stanowiły wprowadzenie do prac doświadczalnych. Ponadto w piśmiennictwie opisane są prace doświadczalne wskazujące na potencjał cytoprotekcyjny kwasów porostowych na komórki OUN (np. Reddy, R.G. et al. Lichen-derived compounds show potential for central nervous system therapeutics. *Phytomedicine* 2016, 23, 1527–1534; Fernández-Moriano, C. et al. Neuroprotective activity and cytotoxic potential of two Parmeliaceae lichens: Identification of active compounds. *Phytomedicine*. 2015, 15, 847-855; Fernández-Moriano, C. et al. Protective effects of lichen metabolites evernic and usnic acids against redox impairment-mediated cytotoxicity in central nervous system-like cells. *Food Chem Toxicol.* 2017, 105, 262-277). Tak więc, założenia prac badawczych były uzasadnione.

AKISS

Czytając powyższe prace oraz publikację z pracy magisterskiej i pracę doktorską Habilitantki, mam odczucie, że nie wykorzystwała ona w pełni swojej wiedzy i warsztatu fitochemicznego do izolacji dużo szerszego panelu związków z grupy m.in. depsydów i depsydonów do badań biologicznych. Niemniej jednak panel badawczy był dość szeroki i obejmował *Hypogymnia physodes*, *Evernia prunastri*, *Parmelia sulcata* i *Platismatia glauca* oraz ich główne metabolity (kwas fyzodowy, kwas ewernowy, kwas salazynowy i kwas kaperatowy, odpowiednio) oraz *Cladonia uncialis* i obecny w nim kwas (-)-usninowy. Głównym pytaniem badawczym (Habilitantka nie postawiła klasycznej hipotezy) było: „Czy porosty mogą wykazywać plejotropową aktywność biologiczną, ważną dla działania neuroprotektynowego lub przeciwniejąkowego?” Na to pytanie mają odpowiedzieć 3 prace doświadczalne (H4-H6), które są w referacie opisane i podsumowane elementami nowości i wnioskami.

W sumie przebadano: wyciągi acetonowe *Hypogymnia physodes*, *Evernia prunastri*, *Parmelia sulcata*, *Cladonia uncialis* oraz wyciągi o różnej polarności z *Platismatia glauca*. Wszystkie wyciągi, poza wyciągami *Platismatia glauca*, zostały scharakteryzowane fitochemicznie metodą HPLC (także ilościowo) i poprzez oznaczenie sumy polifenoli. Natomiast wyciągi z *Platismatia glauca*, z nie do końca jasnych powodów były charakteryzowane bardzo zgrubną metodą FT-IR i metodą GC-MS. Analiza ilościowa kwasu kaperatowego nie została przeprowadzona, ale z badań FT-IR wynika, że jest obecny w wyciągach lipofilnych, acetonowym i metanolowym. Przebadano także panel związków: wspomniany kwas kaperatowy oraz kwas fyzodowy, kwas ewernowy, kwas salazynowy i kwas (-)-usninowy. Chociaż analizy HPLC wskazywały na obecność innych związków, nie były one identyfikowane ani izolowane.

Wykonane badania biologiczne były bardzo różnorodne, czasami przyczynkowe (działanie antyoksydacyjne oceniane metodą DPPH czy chelatowanie jonów metali), ale także prowadzone na ciekawych i adekwatnych modelach komórkowych. Wielowątkowość tych prac oraz fakt, że część badań wykonywana przez tę samą grupę badawczą nie weszła do cyklu habilitacyjnego (ale jest czasami przywoływana) utrudnia krytyczną interpretację uzyskanych wyników. Habilitantka w moim odczuciu nie do końca wywiązała się z tej analizy. Dla przykładu, Habilitantka twierdzi w autoreferacie, że „Dzięki zastosowaniu modeli

AVISS

enzymatycznych dowiodłam, że wyciągi z *P. glauca* i kwas kaperatowy posiadają widoczną aktywność antycholinesterazową. Stąd warto kontynuować badania *P. glauca* w zakresie możliwości zastosowania gatunku w terapii choroby Alzheimera”, a nie znajduje to odzwierciedlenia w badaniach (brak inhibicji AChE, a IC₅₀ dla inhibicji BuChE dla wyciągów to około 500 µg/ml- praca H6).

Najciekawszą częścią cyklu są badania skupione nad hamowaniem proliferacji wybranych linii komórkowych glejaka. Wyniki opisane w pracy H4, wykazały, że wyciąg acetonowy z *Hypogymnia physodes* i kwas fizydowy wykazują aktywność hamującą proliferację trzech różnych linii komórek glejaka (A-172, T98G i U-138MG). Szkoda, że ograniczono się tylko do metody MTT i nie porównano aktywności ze stosowną kontrolą pozytywną. W pracy H-5, wykazano nieco słabsze hamowanie proliferacji komórek A-172 i T98G przez wyciągi z *Evernia prunastri* i *Parmelia sulcata*, ale wyciąg z *Cladonia uncialis* wykazywał się znaczącym działaniem (IC₅₀ w niski stężeniach 3-11 µg/ml) i co ciekawe działanie wydaje się nie tylko związane z obecnością kwasu usninowego. W pracy H6, Habilitantka wykazała, że wyciągi z *Platismatia glauca* mają działanie cytotoksyczne wobec komórek T98G i U-138MG w stężeniach poniżej 100 µg/ml, a badany kwas kaperatowy, obecny w wyciągach lipofilnych okazał się nieaktywny. Habilitantka wykazała także działanie pro-apototyczne wyciągu DCM, acetonowego i metanolowego z *Platismatia glauca*, bez jego wpływu na cykl komórkowy. Bardzo wartościową częścią prac była także ocena potencjalnej przenikalności badanych związków przez barierę krew-mózg, a wykazanie że kwas usninowy i kwas fizydowy cechują się dobrą przenikalnością, wskazuje na celowość badań tych związków w kontekście chorób OUN.

Badania związane z enzymami odgrywającymi rolę w rozwoju i/lub łagodzeniu objawów chorób neurodegeneracyjnych jak COX-2, a zwłaszcza cholinoesterazy: AChE i BuChE, wykazały znikomy efekt wyciągów i badanych związków (prace H4-H6). Wykazane działanie antyoksydacyjne i wpływu na enzymy antyoksydacyjne wymaga dalszych badań na modelach komórkowych by móc wyciągnąć głębsze wnioski co do ich działania cytoprotekcyjnego w obrębie OUN.

Podsumowując, cykl prac stanowi wkład w rozwój dyscypliny, stawia wiele kolejnych pytań i tematów do dalszych badań. Wskazując, że obrany kierunek badań jest celowy.

AKiss

4. Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzującej naukę

Habilitantka ma na tym polu bogaty dorobek. Pani Elżbieta Studzińska-Sroka prowadziła wiele zajęć dydaktycznych m.in. z Farmakognozji i Leków pochodzenia naturalnego na kierunku Farmacja, z Podstaw ziołolecznictwa i z Ziołolecznictwa na kierunku Kosmetologia. W latach 2013-2021 była opiekunem i/lub promotorem 15 prac magisterskich. Ponadto od roku 2019 była opiekunem Studenckiego Koła Naukowego „SKN Farmakognozja” oraz sprawowała opiekę naukową nad studentami z zagranicznych uczelni odbywającymi staż w Katedrze i Zakładzie Farmakognozji UMP w ramach praktyki wakacyjnej Student Exchange Program (SEP) - latach 2018, 2019 i 2022. Ponadto, Habilitantka pełniła rolę promotora pomocniczego pracy doktorskiej Pani mgr farm. Izabeli Czapskiej-Pietrzak pt. „Badania fitochemiczne i ocena aktywności biologicznej mieszanek ziołowych stosowanych w celu obniżenia podwyższonego poziomu glukozy we krwi”.

W ramach działalności organizacyjnej, Habilitantka brała udział w opracowywaniu programu i realizacji trzech konferencji edukacyjno-szkoleniowych odbywających się w latach 2017-2018 w Katedrze i Zakładzie Farmakognozji. Prowadziła także wykłady w ramach tych szkoleń oraz była autorką licznych prac popularno-naukowych.

Warto też podkreślić aktywność Habilitantki we współpracy z sektorem gospodarczym jak np. z firmą Pikralida Sp. z o.o. w ramach realizacji projektu „Opracowanie innowacyjnego preparatu złożonego dedykowanego leczeniu nadciśnienia tętniczego” (Tango) TANGO-IV-C/0012/2019-00 realizowanego w ramach wspólnego przedsięwzięcia Narodowego Centrum Badań i Rozwoju oraz Narodowego Centrum Nauki, czy współpracę usługową z Przedsiębiorstwem Farmaceutyczno-Chemicznym Synteza Sp. z o. o., w zakresie wykonywania badań nad zgodnością materiału wyjściowego z wymaganiami odpowiednich monografii (Ph. Eur) - wykonanie i opracowanie wyników analizy.

Po analizie osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego, opublikowanego w formie 3 prac oryginalnych oraz 3 prac przeglądowych, całego dorobku naukowego, działalności dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzatorskiej pani doktor Elżbiety Studzińskiej-Sroki, stwierdzam, że spełniają one trzy

AKIS

przesłanki stawiane kandydatom do uzyskania stopnia doktora habilitowanego, zgodnie z obowiązującą Ustawą o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym oraz Stopniach i Tytule w Zakresie Sztuki:

- 1) posiada stopień doktora;
- 2) posiada w dorobku osiągnięcia naukowe, stanowiące znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauk farmaceutycznych, w tym cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych;
- 3) wykazuje się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej.

Biorąc pod uwagę współpracę naukową, udział w grantach i opiekę nad magistrantami i doktorantką (promotor pomocniczy), uważam iż Pani Elżbieta Studzińska-Sroka jest gotowa do samodzielnej pracy naukowej i tworzenia własnego zespołu badawczego.

Zgodnie z powyższym wnoszę o poparcie wniosku Habilitantki o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk farmaceutycznych.

Prof. dr hab. n. farm. Anna K. Kiss

**Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wydział Farmaceutyczny
Katedra i Zakład Biologii Farmaceutycznej**

Prof. dr hab. n. farm. Anna K. Kiss