

Gdańsk, 24-03-2023r.

Ocena osiągnięcia naukowego pt. “Kanoniczny szlak Wnt jako źródło biomarkerów i cel terapeutyczny w leczeniu glejaka wielopostaciowego” oraz aktywności naukowej, dydaktycznej o organizacyjnej dr n. farm. Aleksandry Majchrzak-Celińskiej w związku z postępowaniem habilitacyjnym

1. Dane biograficzne

dr n. farm. Aleksandra Majchrzak-Celińska jest absolwentką Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu na którym uzyskała tytuł magistra z farmacji w 2009 roku. Po odbyciu studiów doktoranckich na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, w 2014 roku uzyskała tytuł doktora nauk farmaceutycznych. Promotorem rozprawy doktorskiej była prof. dr hab. Wanda Baer-Dubowska. Na wniosek recenzentów, rozprawa doktorska pt.: „*Analiza metylacji wybranych genów w DNA guzów ośrodkowego układu nerwowego – poszukiwanie nowych markerów epigenetycznych*” uzyskała wyróżnienie decyzją Rady Wydziału Farmaceutycznego. Pani dr n. farm Aleksandra Majchrzak-Celińska odbyła także 8 kursów/szkoleń w od 2013 do 2022 roku.

Habilitantka od 2010 roku zatrudniona była na stanowisku asystenta, a od 2015 do chwili obecnej na stanowisku adiunkta w Katedrze i Zakładzie Biochemii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

2. Ocena osiągnięcia naukowego będącego podstawą habilitacji określonego w art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.)

Przedmiotem osiągnięcia naukowego pod tytułem „*Kanoniczny szlak Wnt jako źródło biomarkerów i cel terapeutyczny w leczeniu glejaka wielopostaciowego*” stanowiącego podstawę habilitacji jest cykl 6 prac oryginalnych o sumarycznej wartości IF przedstawionych publikacji 28,262 a punktacja MNiSW wynosi 600. We wszystkich pracach stanowiących osiągnięcie dr n. farm. Aleksandra Majchrzak-Celińska jest pierwszym autorem, co wskazuje na jej wiodącą rolę w ich powstaniu. W autoreferacie habilitantka zadeklarowała również, że była autorem korespondencyjnym we wszystkich pracach stanowiących osiągnięcie naukowe, jednak zauważyłam, że w pracy nr H1 autorem korespondencyjnym był inny jej autor. Większość prac wchodzących w skład osiągnięcia została opublikowana w renomowanych międzynarodowych czasopismach o dość wysokim IF: Cells (praca 6, IF = 7,666), Int J Mol Sci (praca 4, IF = 6,208), CNS Neurosci Ther (praca 2, IF = 5,243), BMC cancer (praca 3, IF = 4,638), Adv Med. Sci (praca 5. IF = 2,852) oraz J Appl Genet (praca 1, IF=1.655). Należy zwrócić, uwagę, że prace są publikowane w różnych czasopismach wydawanych przez różne wydawnictwa. Wiodąca rola dr n. farm. Aleksandry Majchrzak-Celińskiej w powstaniu publikacji stanowiących osiągnięcie habilitacyjne została potwierdzona załączonymi oświadczeniami od współautorów.

Tematyka prac stanowiących osiągnięcie naukowe jest spójna i dotyczy potencjału diagnostycznego ścieżki sygnalizacyjnej Wnt w komórkach glejaka wielopostaciowego (GBM) oraz wpływu różnych związków na ten szlak, co miało określić ich potencjał terapeutyczny. Habilitantka próbowała odpowiedzieć na następujące pytania: czy hipermetylowane geny będące komponentami ścieżki Wnt mogą być przydatne w diagnostyce i ocenie rokowania u pacjentów z GMB?; oraz czy wybrane związki syntetyczne i pochodzenia naturalnego wykazują działanie

przeciwnowotworowe w modelu in vitro, oraz czy jest to związane z hamowaniem przekazywania sygnału ścieżki Wnt?

GMB stanowi poważny problem medyczny, ponieważ średnie przeżycie pacjentów po diagnozie nie przekracza jednego roku i do tej pory nie opracowano skutecznej terapii tego nowotworu. Trudności w leczeniu wynikają między innymi z problemów z przenikalnością leków przez barierę krew-mózg, dlatego na wyróżnienie zasługuje fakt, że habilitantka ten aspekt również uwzględniła w swych badaniach. Jednym z mechanizmów rozwoju GMB jest nadmierna aktywacja ścieżki Wnt, co ostatecznie prowadzi do nadekspresji genów związanych z proliferacją, migracją komórek i angiogenezą. Dochodzi też do deregulacji cyklu komórkowego i zahamowania apoptozy. Jednym z mechanizmów nadmiernej aktywacji ścieżki Wnt może być hipermetylacja genów kodujących negatywne regulatory tego szlaku sygnalizacyjnego i temu zagadnieniu poświęciła część swoich badań stanowiących osiągnięcie habilitacyjne dr n. farm. Aleksandra Majchrzak-Celińska. Istotne jest podkreślenie, że mimo iż ścieżka Wnt wydaje się odgrywać znaczącą rolę w rozwoju GMB do tej pory nie pojawiły się zarejestrowane leki działające w oparciu o ten szlak sygnalizacyjny. Dlatego drugim zagadnieniem któremu uwagę poświęciła habilitantka był poszukiwanie substancji które mogłyby hamować proliferację komórek GBM w oparciu o wpływ na ścieżkę GMB. W badaniach nad metylacją genów związanych z ścieżką Wnt habilitantka użyła próbek guzów uzyskane od pacjentów chorujących na GBM. W badaniach tych zastosowała również nowoczesną metodę analizy metylacji – MS-HRM. Z kolei w badaniach nad związkami, które mogą wykazywać działanie antynowotworowe w oparciu o ścieżkę Wnt, użyła komercyjnych linii GBM oraz linii pierwotnych wyprowadzonych od pacjentów z GBM. Badania na liniach pierwotnych są szczególnie cenne ze względu na brak zmian związanych z uniesmiertelnianiem linii komercyjnych. W badaniach związków o działaniu przeciwnowotworowym wykonywana była również analiza ich przenikalności przez barierę krew-mózg metodą PAMPA-BBB. W ocenie wpływu wybranych związków na komórki GBM używano rozbudowanej metodyki,

Mika

analizowano przeżywalność komórek, metylację genów, ekspresję genów czy apoptozę. Uzyskane wyniki badań pozwoliły habilitantce sformułować następujące wnioski:

- Metylacja genów antagonistycznych ścieżki Wnt, tj. SFRP1, SFRP2, SOX17, oraz PPP2R2B jest częsta w guzach glejowych mózgu, zaś metylacja SFRP1 jest wyznacznikiem gorszego rokowania.
- Analiza metylacji panelu siedmiu genów, obejmującego SFRP1, SFRP2, RUNX3, CBLN4, INA, MGMT, oraz RASSF1A może wspierać diagnostykę guzów glejowych, zaś MS-HRM jest optymalną metodą to takiej analizy.
- Koksyby oraz 2,5-DMC hamują ścieżkę Wnt oraz szlak COX-2/PGE2/EP4, przyczyniając się zahamowania cyklu komórkowego oraz apoptozy komórek GBM.
- Maślan sodu polepsza przenikalność kurkuminoidów przez barierę krew-mózg, nasila ekspresję genów antagonistycznych ścieżki Wnt oraz zmniejsza żywotność komórek GBM.
- Metoksyłowe pochodne resweratrolu obniżają ekspresję genów docelowych ścieżki Wnt, indukują zahamowanie cyklu komórkowego oraz apoptozę w komórkach GBM.
- Metabolity wtórne porostów, a w szczególności kwas kaperatowy hamują ścieżkę Wnt oraz wzmacniają przeciwnowotworowe działanie TMZ, powinny być dalej testowane jako związki wspomagające klasyczną terapię przeciwnowotworową.

Podsumowując, badania prowadzone przez habilitantkę wykazały, że ścieżka Wnt może dostarczać nowych biomarkerów i potencjalnych celów terapeutycznych GBM. W mojej ocenie badania te w sposób znaczący przyczyniły się do rozwoju wiedzy na temat mechanizmów rozwoju GMB i stanowią podstawę do dalszych badań, które w przyszłości mogą pomóc w leczeniu i diagnostyce GBM. O jakości prowadzonych badań świadczy fakt że mimo że większość z nich została opublikowana niedawno to łączna ilość cytowań prac stanowiących osiągnięcie

habilitacyjne wynosi już 70. Należy podkreślić, że badania stanowiące osiągnięcie habilitacyjne były częściowo prowadzone w ramach projektu MINIATURA pt. „Analiza wpływu resweratrolu i jego metoksyloowych pochodnych na ekspresję genów kanonicznej ścieżki Wnt oraz apoptozę w komórkach glejaka wielopostaciowego”, przyznany przez Narodowe Centrum Nauki (NCN), którego habilitantka była kierownikiem.

3. Ocena dorobku i aktywności naukowo-badawczej

Wykaz osiągnięć naukowych albo artystycznych, stanowiących znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny

Dr n. farm. Aleksandra Majchrzak-Celińska jest współautorką 11 prac oryginalnych (w tym jedna bez impact factor), 8 prac przeglądowych (w tym 4 bez IF), 3 rozdziałów w podręcznikach i skryptach oraz 25 doniesień przedstawionych na krajowych (16) i na międzynarodowych zjazdach (9). Łączny IF wszystkich opublikowanych prac wynosi 44,883, punktacja KBN/MNiSzW 957, całkowita liczba cytowań to 300, bez autocytowań 255 (wg. Web of Science), indeks-h 10.

Przed doktoratem habilitantka była współautorką 4 publikacji indeksowanych w JCR o łącznym IF 7.672 (2 prace oryginalne) oraz 2 publikacji bez IF (1 praca oryginalna) o łącznej punktacji MEiN 8 oraz jednego rozdziału w podręczniku. Po uzyskaniu stopnia doktora Jej dorobek znacznie się powiększył, a całkowity IF opublikowanych prac wynosił 37.211 (wg. Bazy JCR). Było to 8 prac oryginalnych oraz 2 poglądowe znajdujące się w bazie JCR, 3 prace poglądowe z punktacją Ministra Nauki i 2 rozdziały w podręczniku i skryptach. Znaczący udział Habilitantki we wszystkich pracach został potwierdzony stosownymi oświadczeniami poprzez wskazanie Jej funkcji, w powstawaniu prac.

Otrzymane międzynarodowe i krajowe nagrody za działalność naukową

Hika

Za osiągnięcia naukowe dr Aleksandra Majchrzak-Celińska otrzymała nagrodę indywidualną JM Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w roku akademickim 2014/2015, oraz nagrody zespołowe w latach 2015-2017 łącznie. Co więcej, pani dr w roku 2015 otrzymała dyplom w uznaniu wysokiego poziomu naukowego pracy doktorskiej, nominowanej przez Radę Wydziału Farmaceutycznego do Konkursu "Lider Nauk Farmaceutycznych", a także stypendium konferencyjne w uznaniu aktywności naukowej w roku akademickim 2021/2022, przyznane przez Kanclerz Kolegium Nauk Farmaceutycznych, w roku 2022.

Projekty badawcze

Habilitantka w trakcie studiów doktoranckich była głównym wykonawcą i stypendystą nt.: „Wsparcie stypendialne dla doktorantów na kierunkach uznanych za strategiczne z punktu widzenia rozwoju Wielkopolski” ramach Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki w latach 2010/2011 oraz w wykonawcą w projekcie finansowanym przez Narodowe Centrum Nauki (N N405 683240) pt: „Ocena wartości prognostycznej potencjalnych markerów epigenetycznych w optymalizacji terapii guzów mózgu w latach 2011-2014. Po uzyskaniu stopnia doktora dr n. farm. Aleksandra Majchrzak-Celińska kierowała projektem MINIATURA finansowanym przez NCN (lata 2017/2018), a także była wykonawcą w dwóch innych projektach ze źródeł zewnętrznych: OPUS 3 finansowany przez NCN w latach 2013-2017 oraz projekt pt.: „Płynna biopsja – narzędzie do wykrywania „odcisków raka” we krwi obwodowej pacjentów z rakami głowy i szyi” - współfinansowany przez NCBiR oraz Unię Europejską ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Inteligentny Rozwój w latach 2018-2021. Także, w latach 2014-2019 prowadziła kolejne badania własne, finansowane z budżetu Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, dedykowane młodym naukowcom (4 projekty badawcze).

Hito

Członkostwo w międzynarodowych lub krajowych organizacjach towarzystwach naukowych wraz z informacją o pełnionych funkcjach

dr n. farm. Aleksandra Majchrzak-Celińska od 2009 roku jest członkiem Polskiego Towarzystwa Biochemicznego/FEBS oraz European Association for Cancer Research.

Informacja o odbytych stażach w instytucjach naukowych lub artystycznych, w tym zagranicznych

Dr n. farm. Aleksandra Majchrzak-Celińska po uzyskaniu stopnia doktora w 2019 roku, odbyła trzymiesięczny staż podoktorski w Instytucie Farmakologii Eksperymentalnej i Klinicznej na Uniwersytecie Christiana-Albrechta w Kilonii, gdzie brała udział w projekcie dotyczącym możliwości knock-outu genów kodujących transportery z rodziny ABC tj. ABCB1 oraz ABCG2, w komórkach glejaka wielopostaciowego używając technologii CRISPR/Cas9. Efektem odbytego stażu jest publikacja złożona w czasopiśmie Pharmacological Research (IF = 10,3).

Członkostwo w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism wraz z informacją o pełnionych funkcjach

dr n. farm. Aleksandra Majchrzak-Celińska po uzyskaniu stopnia doktora była Guest Associate Editor w czasopiśmie Frontiers in Genetics w czasie od 27.09.2021 do 26.04.2022 oraz Special Issue Editor w Journal of Clinical Medicine od 7.06.2021 - 20.07.2022.

Recenzje pracach naukowych lub artystycznych, w szczególności publikowanych w czasopismach międzynarodowych

Habilitantka była recenzentem 20 publikacji w czasopismach o zasięgu międzynarodowym w latach 2016-2022.

Współpraca międzynarodowa i krajowa

Przed uzyskaniem stopnia doktora habilitantka nawiązała współpracę z Katedrą Biochemii i Biotechnologii, Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu oraz Instytutem Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu, co w obu przypadkach zaowocowało trzema pracami oryginalnymi znajdującymi się w bazie JCR. Od 2014 roku dr nawiązała współpracę z Instytutem Chemii Bioorganicznej PAN, kilkoma Klinikami Szpitala Klinicznego im. H. Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu i Laboratorium Techniki Biologii Molekularnej Wydziału Biologii Uniwersytetu im. A. Mickiewicza. Współprace te zaowocowały opisaniem wyników w renomowanych czasopismach z listy filadelfijskiej lub są w trakcie opracowania. Na uznanie zasługuje Jej współpraca zagraniczna. Prócz wspomnianego wcześniej stażu w Kilonii, habilitantka od 27.09.2021 do 26.04.2022 współpracowała z Uniwersytetem Christiana-Albrechta w Kilonii (Niemcy) oraz ze Szpitalem Uniwersyteckim Linköping (Szwecja) w ramach bycia Guest Associate Editor w Research Topic zatytułowanym "The Role of DNA Methylation in Diagnosis, Prognosis and Treatment of Gliomas", w sekcji Cancer Genetics and Oncogenomics czasopisma Frontiers in Genetics. Mniej więcej w samym czasie tj. od 7.06.2021 r., do 20.07.2022 współpracowała z Kliniką Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Berlinie (współedytorstwo Special Issue pt. "Brain Tumors: Clinical Updates and Perspectives" w czasopiśmie Journal of Clinical Medicine). Po uzyskaniu stopnia doktora Pani Aleksandra Majchrzak-Celińska współprowadziła opiekę i nadzór promotorski nad studentami realizującymi część doświadczalną pracy magisterskiej w Linköping, a dokładniej w Department of Biomedical and Clinical Sciences, Division of Cell Biology, Linköping University, Linköping, Szwecja. Tam też aplikowała o grant w ramach programu „Mobilność Plus”, który miał być realizowany w Szwecji. Jednak, jak sama przyznaje projekt nie uzyskał finansowania.

Hi ko

4. Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej oraz popularyzujących naukę lub sztukę

Działalność dydaktyczna

dr n. farm. Aleksandra Majchrzak-Celińska w trakcie studiów doktoranckich, a później już zatrudniona na stanowisku asystenta, prowadziła zajęcia dla kierunków farmacja, analityka medyczna oraz biotechnologia medyczna. W tym czasie (od 2010 roku) była też opiekunem Koła Naukowego Katedry Biochemii Farmaceutycznej. W czasie jej opieki Koło Naukowe zdobyło IV miejsce w rankingu kół naukowych w roku akademickim 2018/2019. Była również opiekunem studentów zagranicznych odbywających praktyki wakacyjne organizowane przez International Pharmaceutical Students' Federation, a w latach 2011-2014 prowadziła nadzór nad przygotowaniem 3 prac magisterskich. Po uzyskaniu stopnia doktora wypromowała 14 magistrów i 2 licencjatów, prowadziła liczne ćwiczenia laboratoryjne i/lub seminaria na kierunkach: farmacja, biotechnologia medyczna, analityka kryminalistyczna i sądowa czy inżynieria farmaceutyczna oraz zajęcia dla kierunku anglojęzycznego PharmD. Habilitantka obecnie kontynuuje pełnienie roli opiekuna studenckiego Koła Naukowego Biochemii Farmaceutycznej, a także pełni funkcję recenzenta prac magisterskich i licencjackich dla studentów kierunków farmacja, analityka medyczna oraz dietetyka. Za przygotowanie podręcznika „Biologia molekularna dla farmaceutów” w 2013 roku została nagrodzona zespołową nagrodą dydaktyczną Rektora Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

Działalność organizacyjna

W roku 2008 dr n. farm. Aleksandra Majchrzak-Celińska brała udział w organizacji Nocy Naukowców na UMP, w 2017 udział w organizacji warsztatów pt. „Co licealista wie o laboratorium, zaś w 2018 roku w udział w organizacji warsztatów w ramach Poznańskiego Festiwalu Nauki i Sztuki.

Do działalności organizacyjnej w obrębie Uczelni można zaliczyć organizację Rad Pedagogicznych, wyborów, pełnienie funkcji mediatora pomiędzy Studentami, a

Hiko

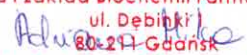
Kadrą Akademicką jako opiekun studentów na kierunku farmacja w latach 2017-2022 oraz opiekę nad kołem naukowym studentów.

Popularyzacja nauki i sztuki

Do działalności popularyzującej naukę można zaliczyć organizowanie wykładów dla pracowników i studentów UMP, które zostały wygłoszone przez naukowców z Danii w 2018 roku, z Niemiec w 2019 roku oraz Kanady w 2022 roku. Myślę, że śmiało do tej działalności można zaliczyć udział w licznych konferencjach ogólnokrajowych oraz zagranicznych, o czym już wspominałam.

Podsumowanie

Podsumowując - działalność naukowa, dydaktyczna i organizacyjna dr n. farm. Aleksandry Majchrzak-Celińskiej spełnia wymagania stawiane w przewodach habilitacyjnych i w pełni zasługuje na uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk farmaceutycznych. Działalność i rozwój naukowy Habilitantki cechuje konsekwentnie wytyczona linia rozwoju merytorycznego związana z badaniami nad diagnostyką nowotworów i strategiami terapeutycznymi na poziomie molekularnym. W celu doskonalenia warsztatu badawczego, rozwoju naukowego i realizacji wspólnych projektów badawczych podejmuje szeroko zakrojona współpracę naukową z krajowymi i zagranicznymi ośrodkami. Tym samym przychyliam się do prośby Habilitantki o pozytywne rozpatrzenie wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego na podstawie zaprezentowanego autoreferatu i przedkładam Wysokiej Komisji Habilitacyjnej powołanej przez Kapitułę Kolegium Nauk Farmaceutycznych o dopuszczenie Pani dr n. farm. Aleksandry Majchrzak-Celińskiej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Gdański Uniwersytet Medyczny
Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej

ul. Dębinki 1,
80-211 Gdańsk
dr hab. Adriana Mika, prof. uczelni